



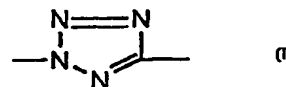
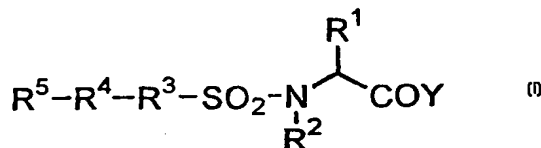
<b>(51) 国際特許分類</b> <b>A61K 31/16, 31/165, 31/195, 31/17, 31/42, 31/41, 31/34, 31/425, 31/405, 31/38, 31/535, 31/44</b>	<b>A1</b>	<b>(11) 国際公開番号</b> <b>WO00/15213</b>  <b>(43) 国際公開日</b> 2000年3月23日(23.03.00)
<b>(21) 国際出願番号</b> PCT/JP99/04859  <b>(22) 国際出願日</b> 1999年9月8日(08.09.99)  <b>(30) 優先権データ</b> 特願平10/258033      1998年9月11日(11.09.98)      JP  <b>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について)</b> 塩野義製薬株式会社(SHIONOGI & CO., LTD.)(JP/JP) 〒541-0045 大阪府大阪市中央区道修町3丁目1番8号 Osaka, (JP) <b>(72) 発明者 ; および</b> <b>(75) 発明者 / 出願人 (米国についてのみ)</b> 渡邊文彦(WATANABE, Fumihiko)(JP/JP) 〒639-0203 奈良県北葛城郡上牧町友が丘2-5-22 Nara, (JP) 玄番岳踐(GEMBA, Takefumi)(JP/JP) 〒666-0014 兵庫県川西市小戸2-11-7 Hyogo, (JP) 續木博茂(TSUZUKI, Hiroshige)(JP/JP) 〒610-0351 京都府京田辺市大住ヶ丘5-12-15 Kyoto, (JP) 島村寿健(SHIMAMURA, Toshitake)(JP/JP) 〒665-0062 兵庫県宝塚市仁川高台1-7-20-202 Hyogo, (JP)		<b>(74) 代理人</b> 山内秀晃, 外(YAMAUCHI, Hideaki et al.) 〒553-0002 大阪府大阪市福島区鷺洲5丁目12番4号 塩野義製薬株式会社 特許部 Osaka, (JP)  <b>(81) 指定国</b> AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), ARIPO特許 (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM)  添付公開書類 国際調査報告書

**(54)Title: REMEDAL OR PREVENTIVE AGENT FOR CONGESTIVE HEART FAILURE**

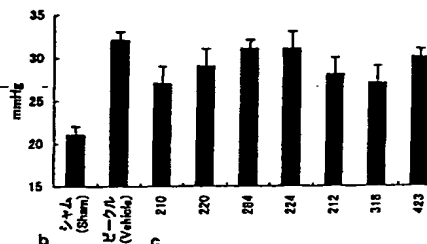
**(54)発明の名称**    うっ血性心不全の治療または予防剤

**(57) Abstract**

A remedial or preventive agent for congestive heart failure which contains a compound represented by general formula (I), an optically active isomer, prodrug, or pharmacologically acceptable salt of the compound, or a hydrate of these. In formula (I), R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> each represents hydrogen, optionally substituted lower alkyl, optionally substituted (hetero)aryl, etc.; R<sup>3</sup> represents optionally substituted (hetero)arylene, etc.; R<sup>4</sup> represents, e.g., a single bond, -C≡C-, or a group represented by formula (i), R<sup>5</sup> represents optionally substituted (hetero)aryl, optionally substituted nonaromatic heterocyclic group, etc.; and Y represents NHOH or OH.



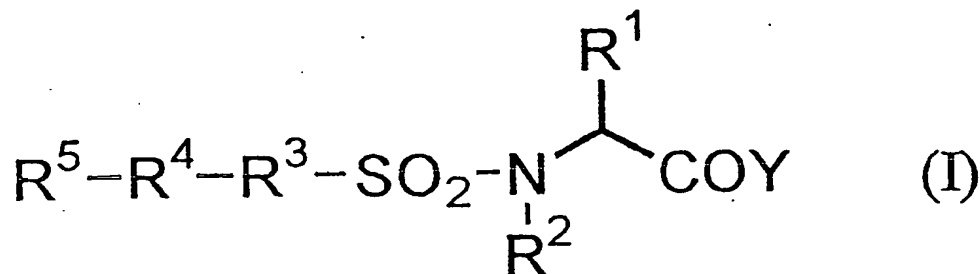
左心室内圧(LVEDP)    a



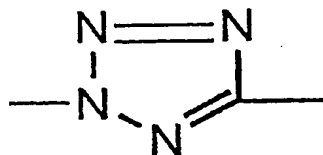
a...LEFT VENTRICULAR PRESSURE (LVEDP)  
b...SHAM  
c...VEHICLE

## (57)要約

一般式 (I) :



(式中、 $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ は水素原子、置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよい(ヘテロ)アリール等； $\text{R}^3$ は置換されていてもよい(ヘテロ)アリーレン等； $\text{R}^4$ は単結合、 $-\text{C}\equiv\text{C}-$ 、式：



で表される基等； $\text{R}^5$ は置換されていてもよい(ヘテロ)アリール、置換されていてもよい非芳香性複素環式基等； $\text{Y}$ は $\text{NHOH}$ または $\text{OH}$ )で示される化合物、その光学活性体、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物を含有する、うつ血性心不全の治療又は予防剤。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AE アラブ首長国連邦  
AL アルバニア  
AM アルメニア  
AT オーストリア  
AU オーストラリア  
AZ アゼルバイジャン  
BA ボスニア・ヘルツェゴビナ  
BB バルバドス  
BE ベルギー  
BF ブルキナ・ファソ  
BG ブルガリア  
BJ ベナン  
BR ブラジル  
BY ベラルーシ  
CA カナダ  
CF 中央アフリカ  
CG コンゴ  
CH スイス  
CI コートジボアール  
CM カメルーン  
CN 中国  
CR コスタ・リカ  
CU キューバ  
CY キプロス  
CZ チェッコ  
DE ドイツ  
DK デンマーク

DM ドミニカ  
EE エストニア  
ES スペイン  
FI フィンランド  
FR フランス  
GA ガボン  
GB 英国  
GD グレナダ  
GE グルジア  
GH ガーナ  
GM ガンビア  
GN ギニア  
GW ギニア・ビサオ  
GR ギリシャ  
HR クロアチア  
HU ハンガリー  
ID インドネシア  
IE アイルランド  
IL イスラエル  
IN インド  
IS アイスランド  
IT イタリア  
JP 日本  
KE ケニア  
KG キルギスタン  
KP 北朝鮮  
KR 韓国

KZ カザフスタン  
LC セントルシア  
LI リヒテンシュタイン  
LK スリ・ランカ  
LR リベリア  
LS レソト  
LT リトアニア  
LU ルクセンブルグ  
LV ラトヴィア  
MA モロッコ  
MC モナコ  
MD モルドヴァ  
MG マダガスカル  
MK マケドニア  
ML マリ  
MN モンゴル  
MR モーリタニア  
MW マラウイ  
MX メキシコ  
NE ニジェール  
NL オランダ  
NO ノールウェー  
NZ ニュージーランド  
PL ポーランド  
PT ポルトガル  
RO ルーマニア

RU ロシア  
SD スーダン  
SE スウェーデン  
SG シンガポール  
SI スロヴェニア  
SK スロヴァキア  
SL シエラ・レオネ  
SN セネガル  
SZ スワジランド  
TD チャード  
TG トーゴ  
TH タイ  
TJ タジキスタン  
TZ タンザニア  
TM トルクメニスタン  
TR トルコ  
TT トリニダード・トバゴ  
UA ウクライナ  
UG ウガンダ  
US 米国  
UZ ウズベキスタン  
VN ヴェトナム  
YU ユーゴスラビア  
ZA 南アフリカ共和国  
ZW ジンバブエ

## 明細書

## うっ血性心不全の治療または予防剤

## 5 技術分野

本発明は、うっ血性心不全、特に虚血性心疾患（例えば、心筋梗塞、狭心症等）による心不全の治療または予防剤に関する。

## 背景技術

- 10 うっ血性心不全（心不全）は虚血性心疾患（例えば、心筋梗塞、狭心症等）、心筋症（例えば、拡張型心筋症、肥大型心筋症等）、高血圧症（高血圧性心肥大等）などの様々な原因により心機能が低下した最終病態である。形態学的には、心室容積の拡張および心室壁厚の短縮といった心臓の器質的変化(リモデリング)が生じている。

- 15 心不全の治療には強心薬、利尿薬等が用いられてきた。これらの薬剤は短期的には臨床症状を改善をするが死亡率は改善しない。また近年、ACE阻害薬が汎用され一定の治療効果を上げているが満足の行くものではない。上記の薬剤が有効性を示さない理由としては、強心薬を使用した場合、心臓の動きを強制的にあげることにより心筋へのダメージを増加すること、利尿薬やACE阻害薬を使用した場合、その効果が血圧の低下や体液量の減少によるうっ血の改善という間接的作用に起因することが挙げられる。

- 心臓のリモデリングはコラーゲンなどの細胞外マトリックスの再構成により生じるという考えが提唱され、拡張型心筋症の動物モデルである心ペーシング心不全ブタおよび高血圧性心不全ラットにおいて、MMP-1およびMMP-3の阻  
25 害薬が有効であることが1997年11月のアメリカ心臓学会（抄録No. 2915, 2916）で報告されている。

心不全および心室拡張の治療または予防にMMP阻害剤が有効であることがW  
 O 9 8 / 2 5 5 9 7 に記載されている。

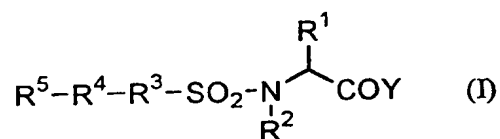
本発明予防または治療剤として有用なスルホンアミド誘導体の一部は、W O 9  
 7 / 2 7 1 7 4 に記載されている。

5

#### 発明の開示

本発明は、うっ血性心不全の治療または予防剤、特に虚血性心疾患（例えば、  
 心筋梗塞、狭心症等）によるうっ血性心不全の治療または予防剤を提供する。さ  
 らに詳しくは、冠動脈永久閉塞による心不全ラットを用いることにより見出され  
 10 た、うっ血性心不全、特に心筋梗塞後のうっ血性心不全の治療または予防剤を提  
 供する。

本発明は、1) 一般式 (I) :

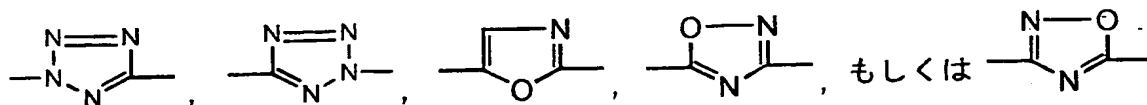


[式中、R<sup>1</sup>は水素原子、置換されていてもよい低級アルキル、置換されてい  
 15 ていてもよいアリール、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいヘテ  
 ロアリールまたは置換されていてもよいヘテロアリールアルキル；

R<sup>2</sup>は水素原子、置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよいア  
 リール、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいヘテロアリー  
 ルまたは置換されていてもよいヘテロアリールアルキル；

20 R<sup>3</sup>は単結合、置換されていてもよいアリーレンまたは置換されていてもよいヘ  
 テロアリーレン；

R<sup>4</sup>は単結合、 $-(\text{CH}_2)_m-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}-$ 、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{C}$   
 $\text{O}-\text{NH}-$ 、 $-\text{N}=\text{N}-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^A)-$ 、 $-\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}-$ 、 $-\text{NH}-\text{C}$   
 $\text{O}-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}-$ 、 $-\text{SO}_2-\text{NH}-\text{N}=\text{CH}-$ 、または式：



で表わされる基；

$R^5$ は置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよい $C_3-C_8$ シクロアルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリ

- 5 ール、または置換されていてもよい非芳香性複素環式基；

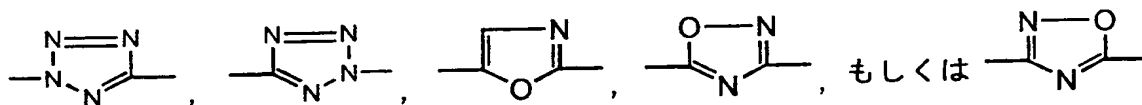
$R^A$ は水素原子または低級アルキル；

$Y$ は $NHOH$ または $OH$ ；

$m$ は1または2]で示される化合物、その光学活性体、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物を含有するうっ血性心

- 10 不全治療または予防剤、に関する。詳細には以下のI I)～X)に関する。

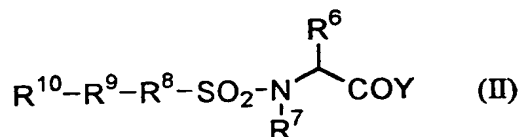
I I)  $R^4$ が単結合、 $-C \equiv C-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、または式：



で表わされる基（ただし、 $R^3$ が置換されていてもよいフェニレン、 $R^5$ が置換されていてもよいフェニルである場合、 $R^4$ は単結合ではない）であるI)に記載

- 15 の化合物、その光学活性体、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物を含有するうっ血性心不全治療または予防剤。

I I I) 一般式(I I)：



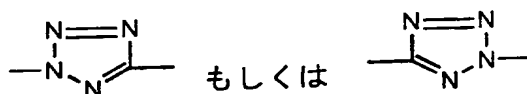
(式中、 $R^6$ は置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよいアリ

- 20 ール、置換されていてもよいアララルキル、または置換されていてもよいヘテロアリールアルキル；

$R^7$ は水素原子、低級アルキル、またはアララルキル；

R<sup>8</sup>は置換されていてもよいアリーレンまたは置換されていてもよいヘテロアリーレン；

R<sup>9</sup>は単結合、 $-C \equiv C-$ 、または式：



5 で表わされる基；

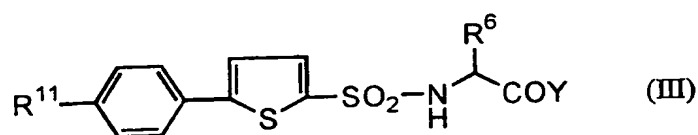
R<sup>10</sup>は置換されていてもよいアリールまたは置換されていてもよいヘテロアリール；

YはNHOHまたはOH；

10 ただし、R<sup>8</sup>が置換されていてもよいフェニレン、R<sup>10</sup>が置換されていてもよいフェニルである場合、R<sup>9</sup>は単結合ではない)で示される化合物、その光学活性体、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物を含有するうつ血性心不全治療または予防剤。

15 I V) R<sup>3</sup>およびR<sup>8</sup>が2, 5-チオフェンジイルであるI) ~ I I I) のいずれかに記載の化合物、その光学活性体、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物を含有するうつ血性心不全治療または予防剤。

V) 一般式 (I I I)：

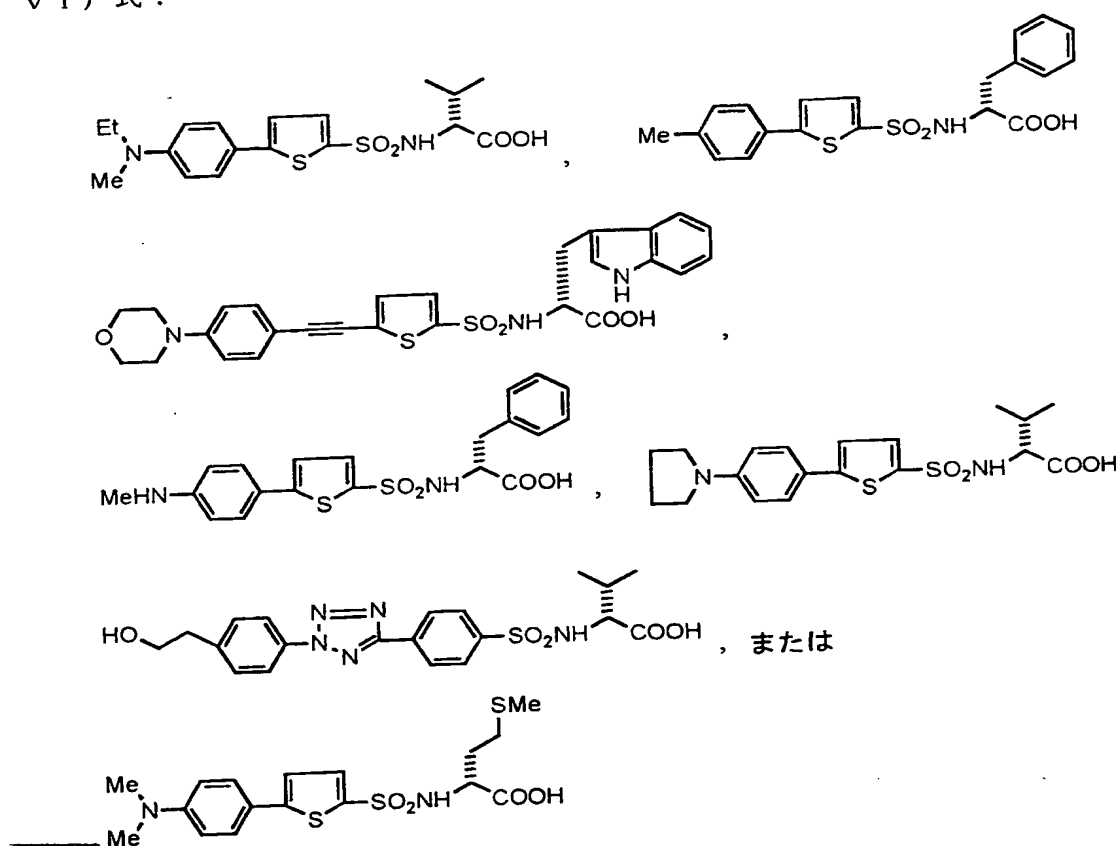


[式中、R<sup>6</sup>およびYは前記と同意義；

20 R<sup>11</sup>は水素原子、ヒドロキシ、置換されていてもよい低級アルキルオキシ、メルカプト、低級アルキルチオ、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>シクロアルキル、ハロゲン、カルボキシ、低級アルキルオキシカルボニル、ニトロ、シアノ、低級ハロアルキル、アリールオキシ、置換されていてもよいアミノ、グアニジノ、置換されていてもよい低級

- アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、アシル、アシルオキシ、 $-\text{CONR}^B\text{R}^C$ 、 $-\text{N}(\text{R}^D)\text{COR}^E$  (式中、 $\text{R}^B$ 、 $\text{R}^C$ 、および $\text{R}^D$ は同一または異なって水素原子、低級アルキルまたはアラルキル； $\text{R}^E$ は低級アルキル、アリールまたはアラルキル)、置換されていてもよい非芳香性複素環基、または置換されていてもよいヘテロアリール]で示される化合物、その光学活性体、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物を含有するうっ血性心不全治療または予防剤。

VI) 式：



- 10 式で示される化合物、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物を含有するうっ血性心不全治療または予防剤。
- VI) うっ血性心不全が虚血性心疾患による I) ~ V I) のいずれかに記載の治療または予防剤。

V I I I) うっ血性心不全が心筋梗塞による I) ~ V I) のいずれかに記載の治療または予防剤。

I X) うっ血性心不全を治療または予防するための医薬を製造するための I) ~ V I) のいずれかに記載の化合物の使用。

- 5 X) I) ~ V I) のいずれかに記載の化合物の治療上効果を示す量を人を含む哺乳動物に投与することからなる、心不全による影響を緩和するための哺乳動物を治療する方法。

10 本明細書中、「うっ血性心不全」とは、心臓のポンプ作用の低下による心拍出量の低下（心室充満圧（心室拡張期末圧）の上昇）（前方障害）、還流静脈血流量が減少、静脈側に生じるうっ血（後方障害）により引き起こされる心機能の低下による症候群をいう。

- 15 本明細書中、「虚血性心疾患」とは、冠不全により心筋虚血を生じた結果、種々の臨床的症候を呈するものをいう。この原因としては、冠動脈狭窄、冠動脈硬化症、冠動脈硬化症に伴う冠動脈血栓症、種々の炎症性疾患、先天性冠動脈異常、外傷、冠動脈栓塞症等が挙げられる。

20 本明細書中、単独もしくは他の用語と組み合わせて用いられる「低級アルキル」なる用語は、1-8個の炭素原子を有する、直鎖または分枝鎖の1価の炭化水素基を包含する。例えば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、neo-ペンチル、n-ヘキシル、イソヘキシル、n-ヘプチル、n-オクチル等が挙げられる。好ましくは、C1-C6アルキルが挙げられる。さらに好ましくは、C1-C3アルキルが挙げられる。

25 本明細書中、単独もしくは他の用語と組み合わせて用いられる「アリール」なる用語は、単環状もしくは縮合環状芳香族炭化水素基を包含する。例えば、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、アントリル等が挙げられる。好ましくは、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチルが挙げられる。さらに好ましくは、フェ



ニルが挙げられる。

本明細書中、「アラルキル」とは、前記「低級アルキル」に前記「アリアル」が置換したものを包含する。例えば、ベンジル、フェニルエチル（例えば、2-フェニルエチル）、フェニルプロピル（例えば、3-フェニルプロピル）、ナフチルメチル（例えば、1-ナフチルメチル、2-ナフチルメチル）、アントリルメチル（例えば、9-アントリルメチル）等が挙げられる。好ましくは、ベンジル、フェニルエチルが挙げられる。

本明細書中、単独でもしくは他の用語と組み合わせて用いられる「ヘテロアリアル」なる用語は、任意に選ばれる、酸素原子、硫黄原子又は窒素原子を環内に1個以上含む5-6員の芳香環基を包含する。これらはさらに前記「アリアル」、ヘテロアリアル、もしくは非芳香族複素環と縮合していてもよい。例えば、インドリル（例えば、3-インドリル）、ベンゾイミダゾリル（例えば、2-ベンゾイミダゾリル）、ピリジル（例えば、3-ピリジル、4-ピリジル）、ピラジニル（例えば、2-ピラジニル）、イソオキサゾリル（例えば、3-イソオキサゾリル、5-イソオキサゾリル）、ベンゾオキサゾリル（例えば、2-ベンゾオキサゾリル）、チアゾリル（例えば、4-チアゾリル）、ベンゾチアゾリル（例えば、2-ベンゾチアゾリル）、ジベンゾフラニル（例えば、ジベンゾフラン-2-イル）、チエニル（例えば、2-チエニル、3-チエニル）、ベンゾチエニル（例えば、2-ベンゾチエニル）、テトラゾリル、オキサジアゾリル（例えば、1, 3, 4-オキサジアゾリル、1, 2, 4-オキサジアゾリル）、オキサゾリル（例えば、2-オキサゾリル）、ピロリル（例えば、1-ピロリル）、カルバゾリル（例えば、3-カルバゾリル）、イミダゾリル（例えば、4-イミダゾリル）、ピラゾリル（例えば、3-ピラゾリル、5-ピラゾリル）、インダゾリル（例えば、3-インダゾリル）、インドリジニル（例えば、6-インドリジニル）、キノリル（例えば、5-キノリル）、イソキノリル（例えば、3-イソキノリル）、アクリジル（例えば、1-アクリジル）、フェナントリジニル（例えば、2-フ

エナントリジニル)、ピリダジニル(例えば、3-ピリダジニル)、ピリミジニ  
 ル(例えば、4-ピリミジニル)、シンノリニル(例えば、3-シンノリニル)、  
 フタラジニル(例えば、2-フタラジニル)、キナゾリニル(例えば、2-キナ  
 ゾリニル)、ベンゾイソオキサゾリル(例えば、3-ベンゾイソオキサゾリル)、  
 5 オキサゾリル(例えば、2-オキサゾリル)、ベンゾオキサジアゾリル(例えば、  
 4-ベンゾオキサジアゾリル)、イソチアゾリル(例えば、3-イソチアゾリル)、  
 ベンゾイソチアゾリル(例えば、2-ベンゾイソチアゾリル)、フリル(例えば、  
 2-フリル、3-フリル)、ベンゾフリル(例えば、3-ベンゾフリル)等が挙  
 げられる。好ましくは、インドリル、ベンゾイミダゾリル、ピリジル、ピラジニ  
 10 ル、イソオキサゾリル、ベンゾオキサゾリル、チアゾリル、ベンゾチアゾリル、  
 ジベンゾフラニル、チエニル、ベンゾチエニル、テトラゾリル、オキサジアゾリ  
 ル、オキサゾリル、ピロリル等が挙げられる。

単独で用いられる「ヘテロアリール」としては、ピリジル、ピラジニル、イソ  
 オキサゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ジベンゾフラニル、ベ  
 15 ンゾチエニル、ピロリル等が挙げられる。

本明細書中、単独でもしくは他の用語と組み合わせて用いられる「ヘテロアリ  
 ールアルキル」なる用語は、前記「低級アルキル」に前記「ヘテロアリール」が  
 置換したものを包含する。例えば、(インドール-3-イル)メチル、(チアゾ  
 ール-4-イル)メチル、(ピリジン-4-イル)メチル、(ベンゾチアゾール  
 20 -2-イル)メチル、(ベンゾイミダゾール-2-イル)メチル等が挙げられる。

本明細書中、「アリーレン」とは、例えば、フェニレン、ナフチレン等が挙げ  
 られる。さらに詳しくは、1, 2-フェニレン、1, 3-フェニレン、1, 4-  
 フェニレン等が挙げられる。好ましくは、1, 4-フェニレンが挙げられる。

本明細書中、「ヘテロアリーレン」とは、例えば、チオフェンジイル、フラン  
 25 ジイル、ピリジンジイル等が挙げられる。さらに詳しくは、2, 5-チオフェン  
 ジイル、2, 5-フランジイル等が挙げられる。好ましくは2, 5-チオフェン

ジイルが挙げられる。

本明細書中、「 $C_3-C_8$ シクロアルキル」とは、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチルが挙げられる。好ましくは $C_3-C_6$ シクロアルキルが挙げられる。

- 5 本明細書中、「非芳香族複素環基」とは、任意に選ばれる、酸素原子、硫黄原子又は窒素原子を環内に1個以上含む非芳香族の5-7員環またはそれらが2個以上縮合した環を意味する。例えば、ピロリジニル（例えば1-ピロリジニル）、ピペリジニル、ピペラジニル、オクタヒドロキノリニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、モルホリニル（例えばモルホリノ）等が挙げられる。好ましくは、ピロリジニル、モルホリノが挙げられる。

- 10 本明細書中、「低級アルキルオキシ」とは、アルキル部分が前記「低級アルキル」であるアルキルオキシを包含する。例えば、メチルオキシ、エチルオキシ、*n*-プロピルオキシ、*i*-プロピルオキシ、*n*-ブチルオキシ、*i*-ブチルオキシ、*sec*-ブチルオキシ、*tert*-ブチルオキシ等が挙げられる。好ましくは $C_1-C_4$ アルキルオキシが挙げられる。

- 15 本明細書中、「低級アルキルチオ」とは、アルキル部分が前記「低級アルキル」であるアルキルチオを包含する。例えば、メチルチオ、エチルチオ等が挙げられる。好ましくは $C_1-C_3$ アルキルチオが挙げられる。

- 20 本明細書中、「ハロゲン」とはフッ素、塩素、臭素、およびヨウ素を意味する。好ましくは、フッ素、塩素および臭素が挙げられる。

本明細書中、「低級アルキルオキシカルボニル」とは、アルキルオキシ部分が前記「低級アルキルオキシ」である低級アルキルオキシカルボニルを包含する。例えば、メチルオキシカルボニル、エチルオキシカルボニル、*n*-プロピルオキシカルボニル等が挙げられる。

- 25 本明細書中、「低級ハロアルキル」とは、前記「ハロゲン」で1-5ヶ所置換された前記「低級アルキル」を包含する。例えば、トリクロロメチル、トリクロ

ロエチル、トリフルオロメチル、トリフルオロエチル等が挙げられる。

本明細書中、「アリアルオキシ」とは、アリアル部分が前記「アリアル」である「アリアルオキシ」を包含する。例えば、フェニルオキシ等が挙げられる。

5 本明細書中、「低級アルケニル」とは、 $C_2-C_6$ 直鎖状または分枝状の「アルケニル」を包含する。例えば、ビニル、アリル、プロペニル、ブテニル等が挙げられる。

本明細書中、「低級アルキニル」とは、 $C_2-C_8$ 直鎖状または分枝状の「アルキニル」を包含する。例えば、エチニル、1-プロピニル、プロパルギル、1-ヘキシニル等が挙げられる。

10 本明細書中、「アシル」とは、カルボニルに前記「低級アルキル」または「 $C_3-C_8$ シクロアルキル」が結合したアルカノイル、およびカルボニルに前記「アリアル」が結合したアロイルを包含する。例えば、アセチル、n-プロパノイル、イソプロパノイル、n-ブチロイル、t-ブチロイル、シクロプロパノイル、シクロブタノイル、シクロペンタノイル、シクロヘキサノイル、ベンゾイル等が挙げられる。好ましくは、アセチル、ベンゾイル等が挙げられる。

15 本明細書中、「アシルオキシ」とは、酸素原子に直接前記「アシル」が結合したアシルオキシを包含する。例えば、アセチルオキシ、n-プロパノイルオキシ、イソプロパノイルオキシ、n-ブチロイルオキシ、t-ブチロイルオキシ、シクロプロパノイルオキシ、シクロブタノイルオキシ、シクロペンタノイルオキシ、シクロヘキサノイルオキシ、ベンゾイルオキシ、 $\alpha$ -ナフトイルオキシ、 $\beta$ -ナフトイルオキシ等が挙げられる。

20 本明細書中、「置換されていてもよいアミノ」とは、前記「低級アルキル」、「アラルキル」、「アシル」、もしくは「ヘテロアリアルアルキル」で1または2個所置換されているアミノまたは非置換アミノを意味する。例えば、アミノ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、エチルメチルアミノ、ジエチルアミノ、ベンジルアミノ、アセチルアミノ等が挙げられる。

本明細書中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、および $R^7$ における「置換されていてもよいアルキル」における置換基としてはヒドロキシ、アルキルオキシ（例えば、メチルオキシ、エチルオキシ）、メルカプト、低級アルキルチオ（例えば、メチルチオ）、 $C_3-C_8$ シクロアルキル（例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル）、ハロゲン（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）、カルボキシ、低級アルキルオキシカルボニル（例えば、メチルオキシカルボニル、エチルオキシカルボニル）、ニトロ、シアノ、低級ハロアルキル（例えば、トリフルオロメチル）、置換されていてもよいアミノ（例えば、メチルアミノ、ジメチルアミノ、カルバモイルアミノ）、置換されていてもよいカルバモイル（例えば、フェニルカルバモイル）、グアニジノ、ベンジルオキシ等が挙げられる。これらは、全ての可能な位置で1個以上置換しうる。

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^6$ 、および $R^7$ における「置換されていてもよいアルキル」としては、メチル、エチル、 $n$ -プロピル、 $i$ -プロピル、 $i$ -ブチル、 $sec$ -ブチル、 $t$ -ブチル、トリフルオロメチルメチル、シクロヘキシルメチル、カルボキシメチル、カルボキシエチル、ヒドロキシメチル、ベンジルオキシメチル、メチルチオエチル、フェニルカルバモイルエチル、アミノブチル等が挙げられる。

$R^5$ における「置換されていてもよいアルキル」としては、 $n$ -ブチル、 $n$ -ヘキシル、 $n$ -オクチル等が挙げられる。

本明細書中、 $R^{11}$ における「置換されていてもよいアルキル」における置換基としては、保護されていてもよいヒドロキシ（ヒドロキシ、メチルスルホニルオキシ、 $p$ -トルエンスルホニルオキシ）、低級アルキルオキシ（例えば、メチルオキシ、エチルオキシ、 $n$ -プロピルオキシ、 $n$ -ブチルオキシ）、アジド、メルカプト、低級アルキルチオ（例えば、メチルチオ）、シクロアルキル（例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル）、ハロゲン（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）、カルボキシ、低級アルキルオキシカルボニル（例えば、メチルオキシカルボニル、エチルオキシカルボニル）、ニト

ロ、シアノ、低級ハロアルキル（例えば、トリフルオロメチル）、置換されていてもよいアミノ（例えば、メチルアミノ、ジメチルアミノ、カルバモイルアミノ）、グアニジノ、アリアル（例えば、フェニル）、アラルキルオキシ（例えば、ベンジルオキシ）等が挙げられる。これらは、全ての可能な位置で1個以上置換する。好ましい置換基としては、保護されていてもよいヒドロキシ、アジド、ハロゲン、置換されていてもよいアミノが挙げられる。

R<sup>11</sup>における「置換されていてもよいアルキル」としては、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、n-ブチル、t-ブチル、ヒドロキシメチル、2-ヒドロキシエチル、2-アジドエチル、トリフルオロメチル等が挙げられる。

- 10 本明細書中、「置換されていてもよいアリアル」、「置換されていてもよいアラルキル」、「置換されていてもよいヘテロアリアル」、「置換されていてもよいヘテロアリアルアルキル」、「置換されていてもよいアリーレン」、および「置換されていてもよいヘテロアリーレン」における芳香環上の置換基とは、例えば、保護されていてもよいヒドロキシ（ヒドロキシ、メチルスルホニルオキシ、p-トルエンスルホニルオキシ）、置換されていてもよい低級アルキルオキシ（例えば、メチルオキシ、エチルオキシ、n-プロピルオキシ、n-ブチルオキシ、ジメチルアミノプロピルオキシ）、メルカプト、低級アルキルチオ（例えば、メチルチオ）、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>シクロアルキル（例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル）、ハロゲン（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）、カルボキシ、低級アルキルオキシカルボニル（例えば、メチルオキシカルボニル、エチルオキシカルボニル）、ニトロ、シアノ、低級ハロアルキル（例えば、トリフルオロメチル）、アリアルオキシ（例えば、フェニルオキシ）、置換されていてもよいアミノ（例えば、アミノ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、エチルメチルアミノ、ベンジリデンアミノ）、グアニジノ、置換されていてもよい低級アルキル（例えば、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n

- ーペンチル、iーペンチル、neoーペンチル、tertーペンチル、ヒドロキシメチル、2ーヒドロキシエチル、2ーアジドエチル)、低級アルケニル(例えば、ビニル、プロペニル)、低級アルキニル(例えば、エチニル、フェニルエチニル)、アシル(例えば、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ベンゾイル)、アシルオキシ(例えば、アセチルオキシ)、アシルアミノ(例えば、アセチルアミノ)、低級アルキルスルホニル(例えば、メチルスルホニル)、アミノスルホニル、フェニル、ベンジル、アゾ基(例えば、フェニルアゾ)、アジド、置換されていてもよいヘテロアリール(例えば、3ーピリジル)、置換されていてもよいウレイド(例えば、ウレイド、フェニルウレイド)、アリール(例えば、フェニル)、アラルキルオキシ(例えば、ベンジルオキシ)、 $-CONR^B R^C$ 、 $-N(R^D)COR^E$ (式中、 $R^B$ 、 $R^C$ 、および $R^D$ は同一または異なって水素原子、低級アルキルまたはアラルキル； $R^E$ は低級アルキル、アリールまたはアラルキル)(例えば、カルバモイル、アセチルアミノ)、置換されていてもよい非芳香性複素環基(例えば、ピロリジニル、モルホリノ)等が挙げられる。これらは、
- 15 全ての可能な位置で1個以上置換しうる。

- $R^5$ および $R^{10}$ における「置換されていてもよいフェニル」における芳香環上の置換基としては、例えば、保護されていてもよいヒドロキシ(ヒドロキシ、メチルスルホニルオキシ、pートルエンスルホニルオキシ)、置換されていてもよい低級アルキルオキシ(例えば、メチルオキシ、エチルオキシ、nープロピルオキシ、nーブチルオキシ、ジメチルアミノプロピルオキシ)、メルカプト、低級アルキルチオ(例えば、メチルチオ)、 $C_3-C_8$ シクロアルキル(例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル)、ハロゲン(例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素)、カルボキシ、低級アルキルオキシカルボニル(例えば、メチルオキシカルボニル、エチルオキシカルボニル)、ニトロ、
- 20 シアノ、低級ハロアルキル(例えば、トリフルオロメチル)、アリールオキシ(例えば、フェニルオキシ)、置換されていてもよいアミノ(例えば、アミノ、メチ
- 25

ルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、エチルメチルアミノ)、置換されていてもよい低級アルキル(例えば、メチル、エチル、*n*-プロピル、*i*-プロピル、*n*-ブチル、*i*-ブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチル、*i*-ペンチル、*neo*-ペンチル、*tert*-ペンチル、ヒドロキシメチル、2-ヒドロキシエチル、2-アジドエチル)、低級アルケニル(例えば、ビニル、プロペニル)、低級アルキニル(例えば、エチニル、フェニルエチニル)、アシル(例えば、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ベンゾイル)、アシルオキシ(例えば、アセチルオキシ)、アシルアミノ(例えば、アセチルアミノ)、低級アルキルスルホニル(例えば、メチルスルホニル)、アミノスルホニル、フェニル、ベンジル、アリール(例えば、フェニル)、アラルキルオキシ(例えば、ベンジルオキシ)、 $-CONR^BR^C$ 、 $-N(R^D)COR^E$ (式中、 $R^B$ 、 $R^C$ 、および $R^D$ は同一または異なって水素原子、低級アルキルまたはアラルキル; $R^E$ は低級アルキル、アリールまたはアラルキル)(例えば、カルバモイル、アセチルアミノ)、置換されていてもよい非芳香性複素環基(例えば、ピロリジニル、モルホリノ)等が挙げられる。これらは、全ての可能な位置で1個以上置換する。

$R^1$ および $R^6$ における「置換されていてもよいアリール」としては、フェニル等が挙げられる。

$R^1$ および $R^6$ における「置換されていてもよいアラルキル」としては、ベンジル、4-ビフェニルメチル、4-ニトロフェニルメチル、4-フルオロフェニルメチル、4-カルボキシフェニルメチル、4-ヒドロキシフェニル、フェニルエチル、1-ナフチルメチル、2-ナフチルメチル、(フェニル)(ヒドロキシ)メチル等が挙げられる。

$R^1$ および $R^6$ における「置換されていてもよいヘテロアリールアルキル」としては、(インドール-3-イル)メチル、(5-メトキシインドール-3-イル)メチル、(1-メチルインドール-3-イル)メチル、(1-アセチルインドール-3-イル)メチル等が挙げられる。



- ル-3-イル)メチル、(1-エトキシインドール-3-イル)メチル、(1-メチルスルホニルインドール-3-イル)メチル、(1-ホルミルインドール-3-イル)メチル、(4-メチルインドール-3-イル)メチル、(5-メチルインドール-3-イル)メチル、(5-フルオロインドール-3-イル)メチル、
- 5 (5-フルオロ-7-メチルインドール)メチル、(6-メトキシインドール)メチル、(7-メチルインドール)メチル、(チアゾール-4-イル)メチル、(ピリジン-4-イル)メチル、(チアゾール-2-イル)メチル、(ベンゾイミダゾール-2-イル)メチル等が挙げられる。

- 本明細書中、「置換されていてもよい非芳香性複素環基」の置換基としては、
- 10 低級アルキル(例えば、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル)等が挙げられる。

「置換されていてもよい非芳香性複素環基」としては、1-ピロリジニル、モルホリノ、ピペラジノ、ピペリジノ、オキサゾリジノ等が挙げられる。

- 本明細書中、「置換されていてもよいインドールメチル」の置換基としては、
- 15 低級アルキル、低級アルキルオキシ、アシル、低級アルキルスルホニル、ハロゲン等が挙げられる。

#### 図面の簡単な説明

- 図1 心筋梗塞モデルラット、正常ラット、および心筋梗塞モデルラットに被験化合物を投与した場合の左心室内圧の値を示すグラフである。
- 20 図2 心筋梗塞モデルラット、正常ラット、および心筋梗塞モデルラットに被験化合物を投与した場合の左心室収縮速度の変化を示すグラフである。
- 図3 心筋梗塞モデルラット、正常ラット、および心筋梗塞モデルラットに被験化合物を投与した場合の圧-容量曲線(コンプライアンス)を示すグラフである。

25

発明を実施するための最良の形態

本発明うつ血性心不全治療または予防剤としての作用を以下のように検討した。

(実験動物)

実験には10-15週齢、好ましくは12-13週齢のWistar系雄性ラットまたはSD系雄性ラットを用いた。

5 (ラット心不全モデルである冠動脈永久閉塞)

上記のWistar系雄性ラットをチオペンタール、ペントバルビタール等で麻酔し、人工呼吸を施し開胸する。左冠動脈前下行枝を5-10ナイロン糸により結紮した後、速やかに閉胸する。麻酔覚醒後、飼育ケージに戻し通常飼育を行う。冠動脈結紮7日後、第1誘電心電図を記録し、Q波の下降が認められた(心筋梗塞を発症した)個体のみを使用する。結紮後8日目~21日まで検体化合物(30mg/kg/日、経口、solved in 1.5%アラビアゴム)の投与を行った。翌日、左心室内圧(心機能)の測定および左心室圧-容量曲線(コンプライアンス)の記録を行った。

(左心室内圧の測定)

15 ハロセン麻酔下で右頸動脈から左心室内へカテーテルを挿入し、圧トランスデューサーを介して左心室内圧、収縮速度を経時的に記録した。

(左心室-容量曲線の記録および右心室重量の測定)

20 ハロセン麻酔下で、尾静脈より5M-KCl(1ml/rat)をし、心臓を拡張期で停止させ、心臓を速やかに摘出した。右心室を切開除去した後、大動脈から左心室へ生理食塩水を満たしたカテーテルを挿入(6mm)し、房室溝を結紮した。カテーテルよりヘパリン生理食塩水を灌流し、心室内の血液を完全に除去した。初期圧を-5mmHgにした後、LV圧が30mmHgになるまで生理食塩水を0.68または0.20ml/min(0.34ml/min=20.4ml/h)の速度で注入し、同時に圧変化を記録した(Sonoki et al. JJP 74, 171(1997))。

25

測定終了後、心房を除去して右心室を分別し、電子天秤でその重量を測定した。

一般式(1)で表わされる本発明化合物は、WO 97/27174等に記載されている公知の方法により行うことができる。

本発明治療または予防剤における活性化合物は、製薬上許容される塩、またはその水和物も抱合される。例えば、アルカリ金属（リチウム、ナトリウム、カリウム等）、アルカリ土類金属（マグネシウム、カルシウム等）、アンモニウム、有機塩基およびアミノ酸との塩、または無機酸（塩酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸等）、および有機酸（酢酸、クエン酸、マレイン酸、フマル酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等）との塩が挙げられる。硝酸塩が好ましい。これらの塩は、通常行われる方法によって形成させることができる。水和物を形成する時は、任意の数の水分子と配位していてもよい。また、本化合物は特定の異性体に限定するものではなく、全ての可能な異性体やラセミ体を含むものである。

プロドラッグは、化学的または代謝的に分解できる基を有する本発明化合物の誘導体であり、加溶媒分解によりまたは生理学的条件下でインビボにおいて薬学的に活性な本発明化合物となる化合物である。適当なプロドラッグ誘導体を選択する方法および製造する方法は、例えばDesign of Prodrugs, Elsevier, Amsterdam 1985に記載されている。本発明化合物がカルボキシル基を有する場合は、もともになる酸性化合物と適当なアルコールを反応させることによって製造されるエステルプロドラッグ、またはもともになる酸性化合物と適当なアミンを反応させることによって製造されるアミドプロドラッグのようなプロドラッグが例示される。プロドラッグとしてはエステルプロドラッグが好ましく、例えば、メチルエステル、エチルエステル、n-プロピルエステル、イソプロピルエステル、n-ブチルエステル、イソブチルエステル、tert-ブチルエステル、モルホリノエチルエステル、N, N-ジエチルグリコールアミドエステル等が挙げられる。本発明化合物がヒドロキシル基を有する場合は、例えばヒドロキシル基を有する化合物と適当なアシルハライドまたは適

- 当な酸無水物とを反応させることに製造されるアシルオキシ誘導体のようなプロ  
ドラッグが例示される。プロドラッグとして特に好ましいアシルオキシとしては、  
-OCCOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>、-OCO(t-Bu)、-OCCOC<sub>15</sub>H<sub>31</sub>、-OCO(m-  
COONa-Ph)、-OCOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COONa、-OCOCH(NH<sub>2</sub>)  
5 CH<sub>3</sub>、-OCOCH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>等が挙げられる。本発明化合物がアミノ基  
を有する場合は、アミノ基を有する化合物と適当な酸ハロゲン化物または適当な  
混合酸無水物とを反応させることにより製造されるアミド誘導体のようなプロド  
ラッグが例示される。プロドラッグとして特に好ましいアミドとしては、-NH  
CO(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-NHCOCH(NH<sub>2</sub>)CH<sub>3</sub>等が挙げられる。
- 10 本化合物を、心不全の治療または予防を目的としてヒトに投与する場合は、散  
剤、顆粒剤、錠剤、カプセル剤、丸剤、液剤等として経口的に、または注射剤、  
坐剤、経皮吸収剤、吸入剤等として非経口的に投与することができる。また、本  
化合物の有効量にその剤型に適した賦形剤、結合剤、湿潤剤、崩壊剤、滑沢剤等  
の医薬用添加剤を必要に応じて混合し、医薬製剤とすることができる。注射剤の  
15 場合には、適当な担体と共に滅菌処理を行って製剤とする。

投与量は疾患の状態、投与ルート、患者の年齢、または体重によっても異なる  
が、成人に経口で投与する場合、通常0.01~100 mg/kg/日であり、好ま  
しくは0.1~20 mg/kg/日である。

- 本発明化合物（すなわち、一般式(I)、(II)、および(III)で表わ  
20 される化合物またはこれらの化合物を含有する医薬製剤）は、哺乳動物に投与す  
るためには1回の服用量の形態であるのが好ましい。1回の服用量の形態として  
は、カプセル剤もしくはそれ自身の錠剤、またはこれらのうちのいくつかを挙げ  
ることができる。1回服用分の製剤中の有効成分の量は、約0.1~約1000  
ミリグラムの間で、特別な治療においてはそれ以上の範囲で変更または調節する  
25 ことができる。患者の年齢や状態によって服用量を慣例的に変えることも必要で  
あろうと判断される。服用量はまた、投与ルートにもよると考えられる。

本発明化合物（すなわち、一般式（I）、（I I）、および（I I I）で表わされる化合物またはこれらの化合物を含有する医薬製剤）を用いた心不全の治療の改良方法は、以下のように行われる：

- 本発明医薬製剤は、慢性の患者に経口投与することが好ましい。皮下や筋肉組織中への注射、および静脈注射によっても投与することができる。

本発明は、治療上有効な量の治療または予防剤を必要とする哺乳動物に投与することによる、心不全の治療または予防方法である。心不全の患者に対する投与は、継続的にまたは断続的に行うことができる。

- 心不全の治療を始めるにあたっての決定は、心不全の臨床症状の出現の開始を示す臨床検査に基づく。典型的な臨床症状としては、肺うっ血による息切れ、呼吸困難、浮腫等が挙げられる。

本発明化合物は、うっ血性心不全を治療または予防するための医薬を製造するために使用することができる。

- 一般式（I）に示す化合物は優れたうっ血性心不全の予防および治療効果を有するが、以下の表1～表24に示す化合物群が好ましい。

表中、以下の略号を使用する。

Me：メチル

Et：エチル

Pr：プロピル

20 Bu：ブチル

Pen：ペンチル

Hex：ヘキシル

Oct：オクチル

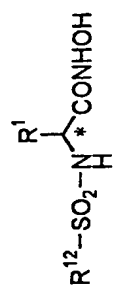
Ph：フェニル

25 Bn：ベンジル

好ましくは、化合物No. 210、212、220、224、284、318、

4 2 3 が挙げられる。

表 1





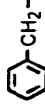
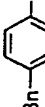


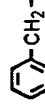
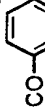



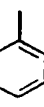



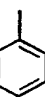


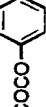



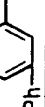


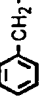
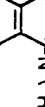
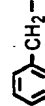

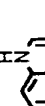

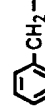

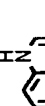
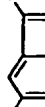
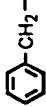

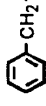
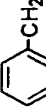
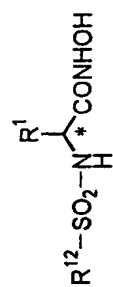
化合物 No.	R <sup>1</sup>	R <sup>12</sup>	*	化合物 No.	R <sup>1</sup>	R <sup>12</sup>	*
1			R	11			R
2			RS	12			R
3			R	13			R
4			R	14			R
5	$(CH_3)_2CH-$		R	15			R
6			R	16			R
7			R	17			R
8			R	18			R
9			R	19			R
10			R	20			R

表 2



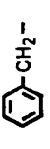
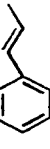
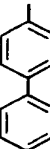
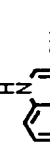
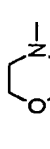
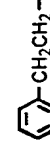
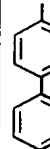
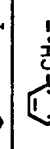
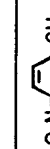
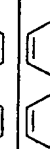
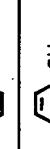



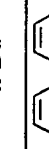
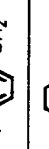
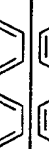
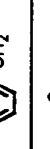
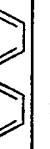
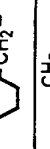
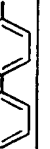
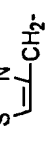
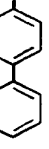

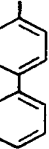
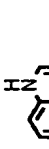
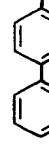
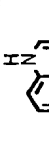

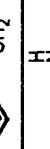

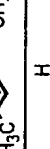
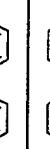

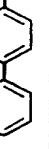

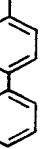
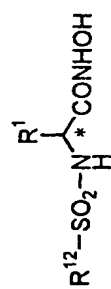
化合物 No.	R <sup>1</sup>	R <sup>12</sup>	*	化合物 No.	R <sup>1</sup>	R <sup>12</sup>	*
21			R	31	CF <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> -		R
22			R	32			RS
23		n-Oct	R	33			RS
24		n-Bu	R	34			RS
25			R	35			R
26			RS	36			RS
27			R	37			RS
28			RS	38			RS
29			RS	39			RS
30			R	40			RS



表 3




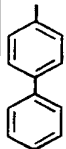

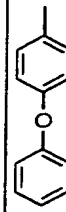

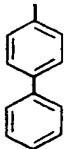
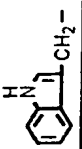
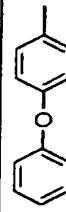
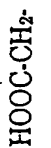
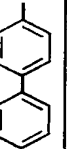
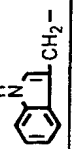

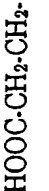
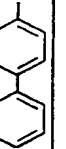

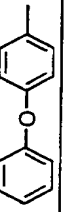

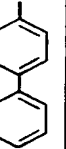
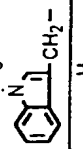
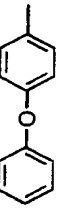

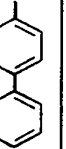
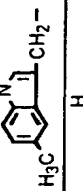
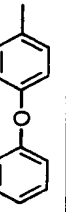

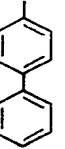
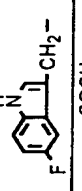
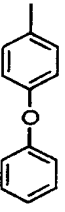
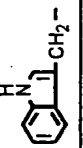
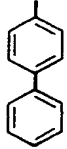
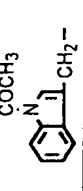
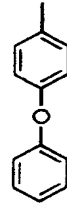
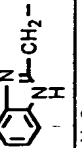
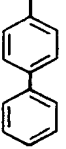
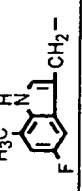
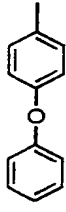
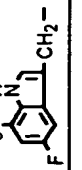
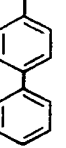
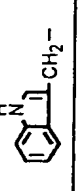
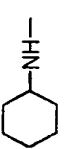
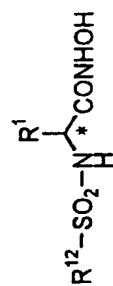
化合物 No.	R <sup>1</sup>	R <sup>12</sup>	*	化合物 No.	R <sup>1</sup>	R <sup>12</sup>	*
41			RS	51			R
42			R	52			R
43			R	53			S
44			R	54			R
45			R	55			RS
46			R	56			RS
47			R	57			RS
48			R	58			RS
49			RS	59			RS
50			RS	60			R

表 4




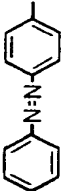
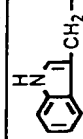
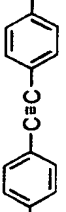

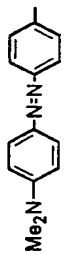
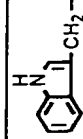


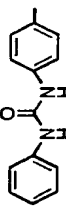
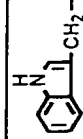

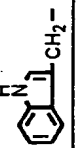
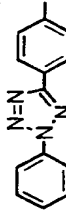


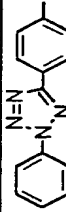
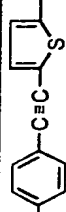
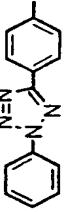

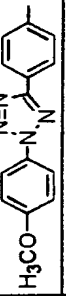
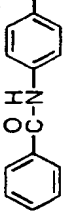


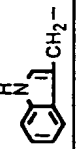
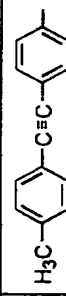
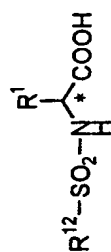
化合物 No.	R <sup>1</sup>	R <sup>12</sup>	*	化合物 No.	R <sup>1</sup>	R <sup>12</sup>	*
61			R	71			R
62			R	72			R
63			S	73			R
64			R	74	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH-		R
65			R	75	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH-		R
66	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-		R	76	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-		R
67	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-		R				
68	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-		R				
69			R				
70			R				

表 5




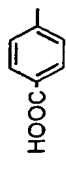
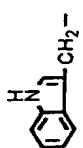
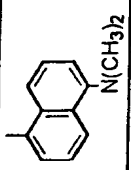
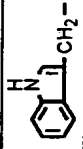
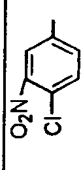
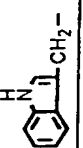
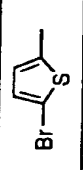

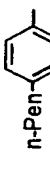
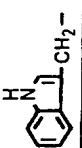
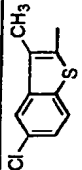
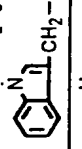
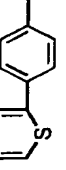
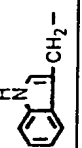
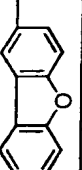
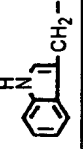
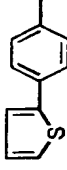

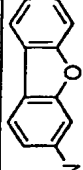
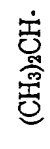

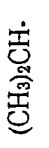
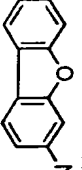
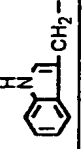
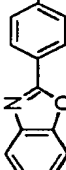

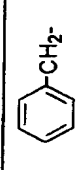

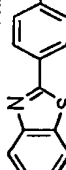

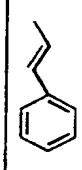
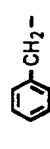
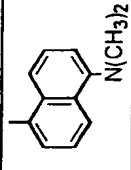
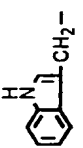
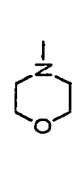
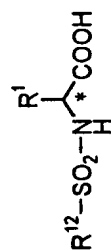
化合物 No.	R <sup>1</sup>	R <sup>12</sup>	*	化合物 No.	R <sup>1</sup>	R <sup>12</sup>	*
77			R	86			R
78			R	87			R
79			R	88			R
80			R	89			R
81			R	90			R
82			R	91			R
83			R	92			R
84			R	93			R
85			R	94			R

表 6





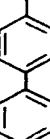

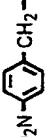
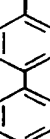
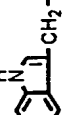



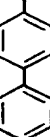

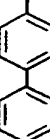
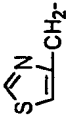
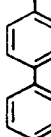
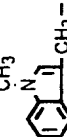
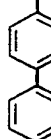

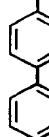

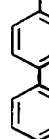

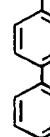
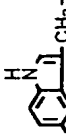
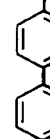

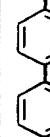
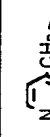

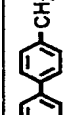
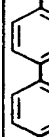
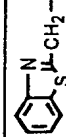
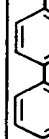
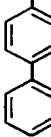
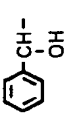
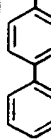
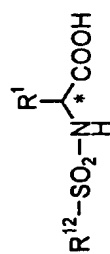
化合物 No.	R <sup>1</sup>	R <sup>12</sup>	*	化合物 No.	R <sup>1</sup>	R <sup>12</sup>	*
95		n-Oct	R	105			RS
96		n-Bu	R	106			RS
97		n-Oct	R	107			RS
98			R	108			R
99			RS	109			RS
100			R	110			RS
101			RS	111			RS
102			RS	112			RS
103			R	113			RS
104	CF <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> -		R	114			RS

表 7




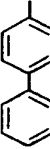
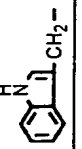
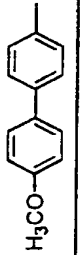
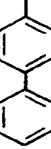
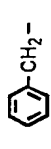
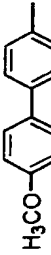
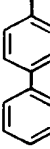
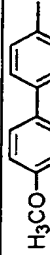
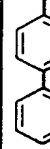
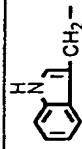
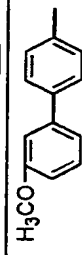
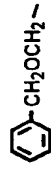
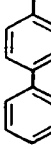
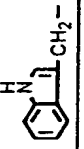
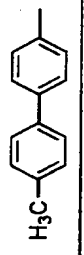

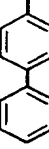

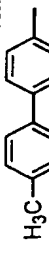
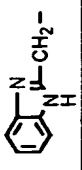
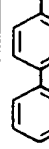
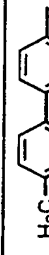
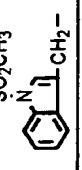
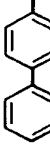
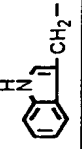
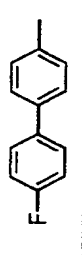
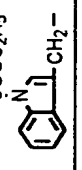
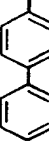
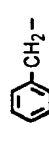
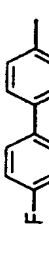
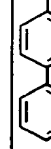
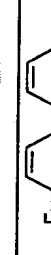
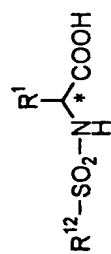
化合物 No.	R <sup>1</sup>	R <sup>12</sup>	*	化合物 No.	R <sup>1</sup>	R <sup>12</sup>	*
115			R	125			R
116	HOOC-CH <sub>2</sub> -		R	126			R
117	HOOC-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -		R	127	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-		R
118	HOCH <sub>2</sub> -		R	128			R
119	 -CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> -		R	129			R
120	HOOC-  -CH <sub>2</sub> -		R	130			R
121	 -CH <sub>2</sub> -		RS	131	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-		R
122	 -CH <sub>2</sub> -		RS	132			R
123	 -CH <sub>2</sub> -		RS	133			R
124	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-		R	134	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-		R

表 8




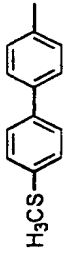
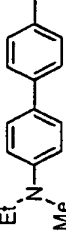
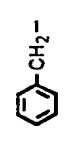
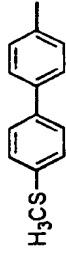
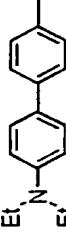
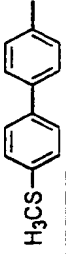
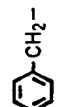
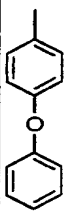
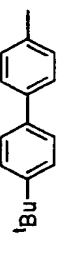
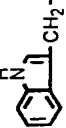


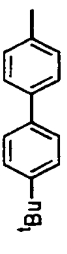

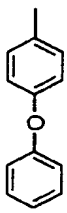
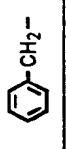
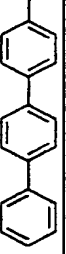

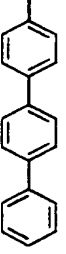
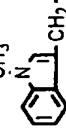
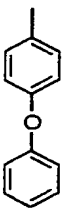
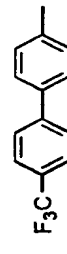
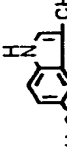
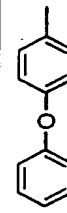
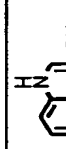
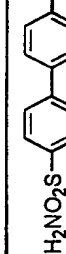
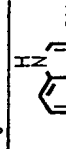
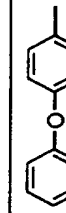
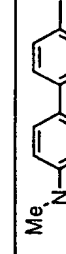
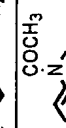
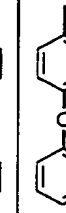
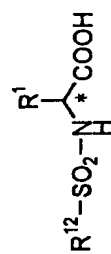
化合物 No.	R <sup>1</sup>	R <sup>12</sup>	*	化合物 No.	R <sup>1</sup>	R <sup>12</sup>	*
135			R	145	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-		R
136			R	146	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-		R
137	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-		R	147			R
138	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-		R	148			R
139			R	149			S
140			R	150	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-		R
141	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-		R	151			RS
142	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-		R	152			RS
143			R	153			RS
144	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-		R	154			RS

表 9



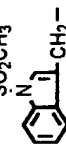

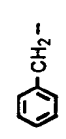

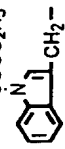
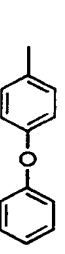


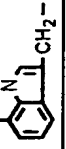
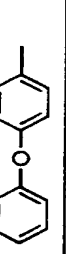

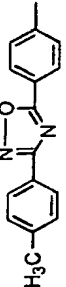
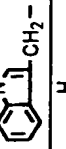
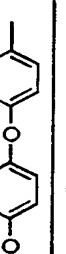
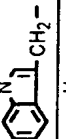
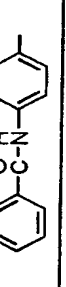
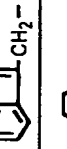
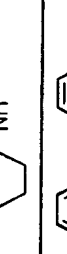
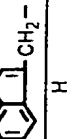
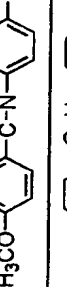
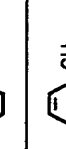
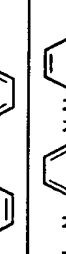
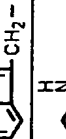
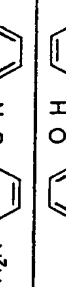
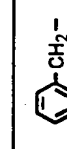
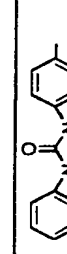
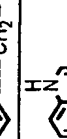
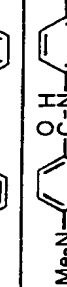
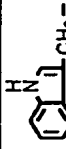
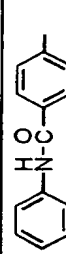
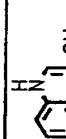
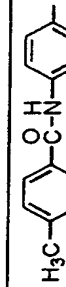

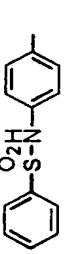

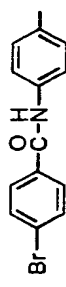




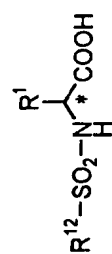
化合物 No.	R <sup>1</sup>	R <sup>12</sup>	*	化合物 No.	R <sup>1</sup>	R <sup>12</sup>	*
155			RS	165			R
156			RS	166			R
157			RS	167			R
158			R	168			R
159			R	169			R
160			R	170			R
161			R	171			R
162			S	172			R
163			R	173			R
164			R	174			R

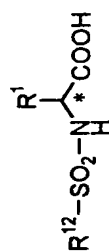
表 10



化合物 No.	R <sup>1</sup>	R <sup>12</sup>	*	化合物 No.	R <sup>1</sup>	R <sup>12</sup>	*
175			R	185			R
176			R	186			R
177			R	187			R
178			R	188			R
179			R	189			R
180			R	190			R
181			R	191			R
182			R	192			R
183			R	193			R
184			R	194			R



表 1 1



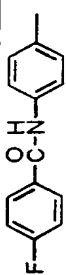
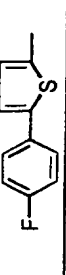
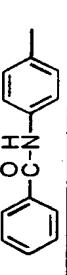
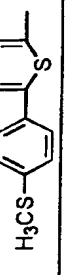
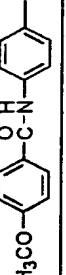
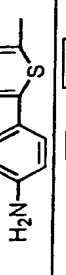
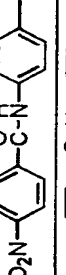
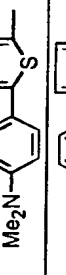
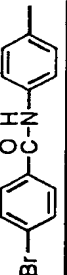
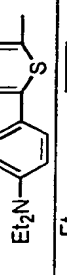
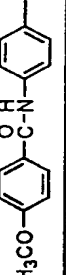
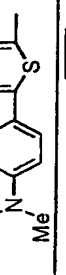
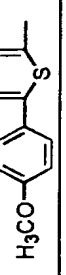
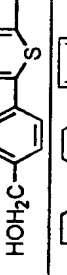
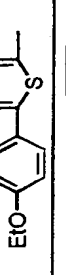
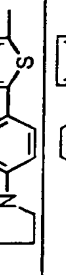
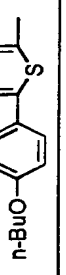
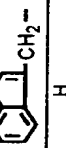
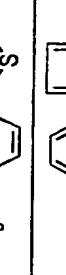
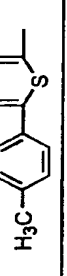
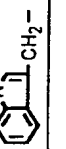
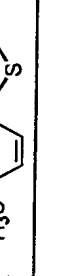
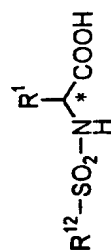
化合物 No.	R <sup>1</sup>	R <sup>12</sup>	*	化合物 No.	R <sup>1</sup>	R <sup>12</sup>	*
195	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-		R	205	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-		R
196	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-		R	206	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-		R
197	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-		R	207	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-		R
198	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-		R	208	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-		R
199	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-		R	209	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-		R
200	(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> C-		R	210	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-		R
201	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-		R	211	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-		R
202	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-		R	212	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-		R
203	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-		R	213			R
204	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-		R	214			R

表 1 2




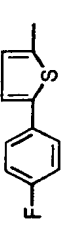

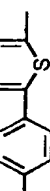
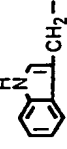
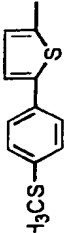

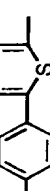

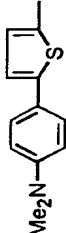

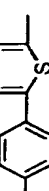

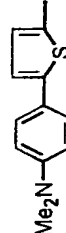
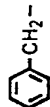

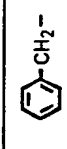
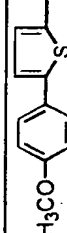
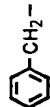
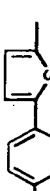

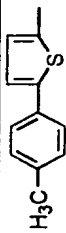
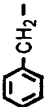
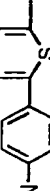
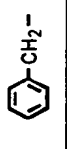
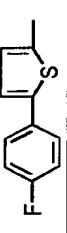
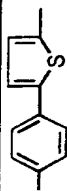
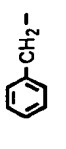
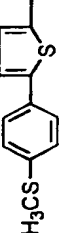

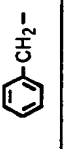
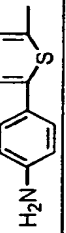

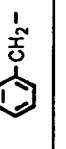
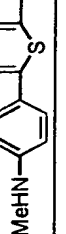
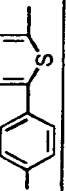
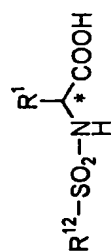
化合物 No.	R <sup>1</sup>	R <sup>12</sup>	*	化合物 No.	R <sup>1</sup>	R <sup>12</sup>	*
215		F- 	R	225		Me <sub>2</sub> N- 	R
216		H <sub>3</sub> CS- 	R	226		Et <sub>2</sub> N- 	R
217		Me <sub>2</sub> N- 	R	227		Et <sub>2</sub> N(Me)- 	R
218		Me <sub>2</sub> N- 	R	228		F <sub>3</sub> C- 	R
219		H <sub>3</sub> CO- 	R	229		NC- 	R
220		H <sub>3</sub> C- 	R	230			R
221		F- 	R	231	CH <sub>3</sub> -	Me <sub>2</sub> N- 	R
222		H <sub>3</sub> CS- 	R	232	CH <sub>3</sub> -	Et <sub>2</sub> N(Me)- 	R
223		H <sub>2</sub> N- 	R	233	H	Me <sub>2</sub> N- 	R
224		MeHN- 	R	234	H		R

表 1 3



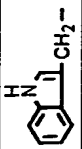

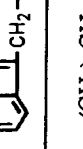


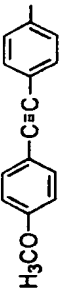
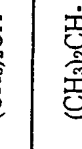
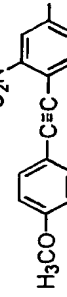
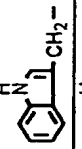
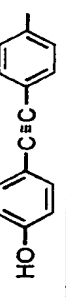

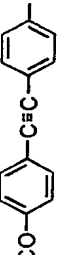
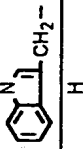
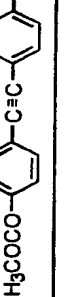

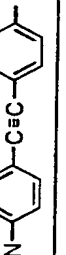
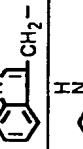



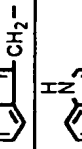
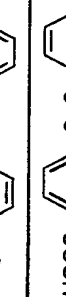

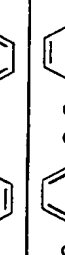

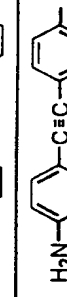
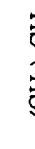
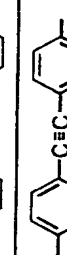
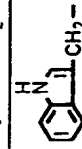
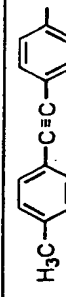
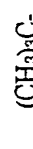
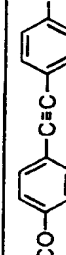
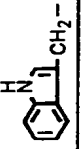
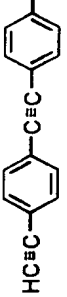
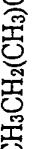
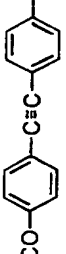




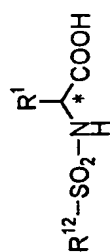
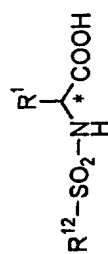
化合物 No.	R <sup>1</sup>	R <sup>12</sup>	*	化合物 No.	R <sup>1</sup>	R <sup>12</sup>	*
235			R	245			R
236			R	246			R
237			R	247			R
238			R	248			R
239			R	249			R
240			R	250			R
241			R	251			R
242			R	252			R
243			R	253			R
244			R	254			R

表 1 4



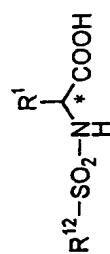
化合物 No.	R <sup>1</sup>	R <sup>12</sup>	* 化合物 No.	R <sup>1</sup>	R <sup>12</sup>	*
255			R 265	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-		R
256			R 266	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-		R
257			R 267	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-		R
258			R 268	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-		R
259			R 269	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-		R
260			R 260	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-		R
261			R 271	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-		R
262			R 272	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-		R
263			R 273			R
264			R 274			R

表 1 5



化合物 No.	R <sup>1</sup>	R <sup>12</sup>	*	化合物 No.	R <sup>1</sup>	R <sup>12</sup>	*
275			R	285			R
276			R	286			R
277			R	287			R
278			R	288			R
279			R	289			R
280			R	290			R
281			R	291			R
282			R	292			R
283			R	293			R
284			R	294			R

表 1 6




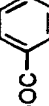
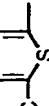

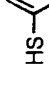


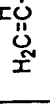
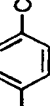
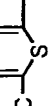

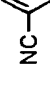


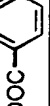


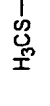


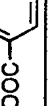
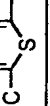


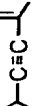


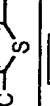
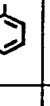
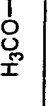
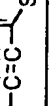

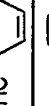
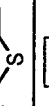
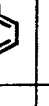
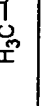
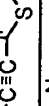

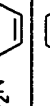
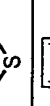
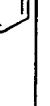
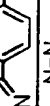

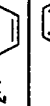
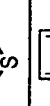
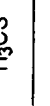
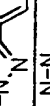
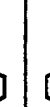
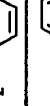
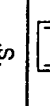
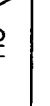
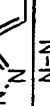


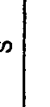
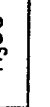
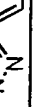
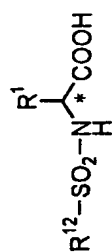
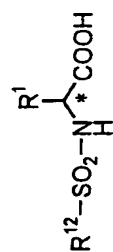
化合物 No.	R <sup>1</sup>	R <sup>12</sup>	*	化合物 No.	R <sup>1</sup>	R <sup>12</sup>	*
295		MeOC-  -C≡C- 	R	305	 -CH <sub>2</sub> -	HS-  -C≡C- 	R
296		H <sub>2</sub> C=C(  )  -C≡C- 	R	306	 -CH <sub>2</sub> -	NC-  -C≡C- 	R
297		HOOC-  -C≡C- 	R	307	 -CH <sub>2</sub> -	H <sub>3</sub> CS-  -C≡C- 	R
298		MeOOC-  -C≡C- 	R	308	 -CH <sub>2</sub> -	HOCH <sub>2</sub> -  -C≡C- 	R
299		H <sub>2</sub> NOC-  -C≡C- 	R	309	 -CH <sub>2</sub> -	H <sub>3</sub> CO-  -C≡C- 	R
300		OHC-  -C≡C- 	R	310	 -CH <sub>2</sub> -	H <sub>3</sub> C-  -C≡C- 	R
301		O <sub>2</sub> N-  -C≡C- 	R	311	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-	 -N=N- 	R
302		H <sub>2</sub> N-  -C≡C- 	R	312	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-	H <sub>3</sub> CS-  -N=N- 	R
303		Me <sub>2</sub> N-  -C≡C- 	R	313	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-	HO-  -N=N- 	R
304		MeO <sub>2</sub> S-  -C≡C- 	R	314	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-	H <sub>3</sub> CO-  -N=N- 	R

表 1 7



化合物 No.	R <sup>1</sup>	R <sup>12</sup>	* 化合物 No.	R <sup>1</sup>	R <sup>12</sup>	*
315	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-		R 325	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-		R
316	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-		R 326	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-		R
317	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-		R 327	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-		R
318	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-		R 328	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub> -		R
319	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-		R 329	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub> -		R
320	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-		R 330	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> (CH <sub>3</sub> )CH-		R
321	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-		R 331	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> (CH <sub>3</sub> )CH-		R
322	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-		R 332	(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> C-		R
323	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-		R 333	MeS-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -		R
324	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-		R 334	PhNHCO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -		R

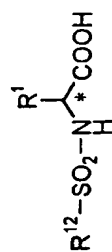
表 1 8



化合物 No.	R <sup>1</sup>	R <sup>12</sup>	*	化合物 No.	R <sup>1</sup>	R <sup>12</sup>	*
335			R	345			R
336			R	346			R
337			R	347			R
338			R	348			R
339			R	349			R
340			R	350			R
341			R	351			R
342			R	352			R
343			R	353			S
344			R	354			R



表 1 9




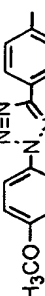
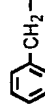
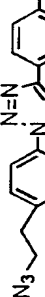

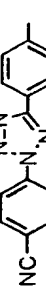

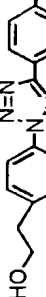

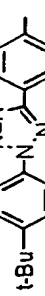

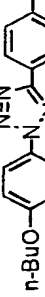

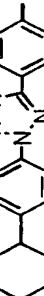
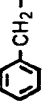
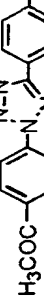

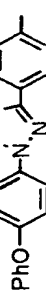



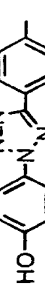
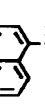


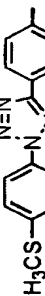
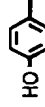
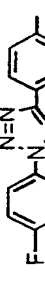

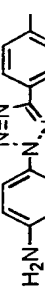
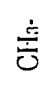
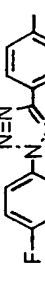

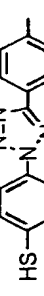

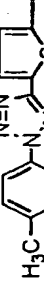

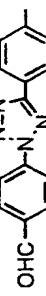

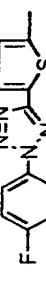
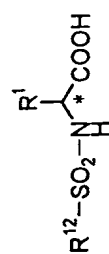
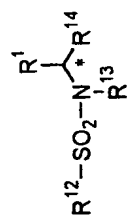
化合物 No.	R <sup>1</sup>	R <sup>12</sup>	*	化合物 No.	R <sup>1</sup>	R <sup>12</sup>	*
355			S	365			R
356			R	366			R
357			R	367			R
358			R	368			R
359			R	369			R
360			R	370			R
361			R	371			R
362			R	372			R
363			R	373			R
364			R	374			R

表 20



化合物 No.	R <sup>1</sup>	R <sup>12</sup>	*	化合物 No.	R <sup>1</sup>	R <sup>12</sup>	*
375			R	385	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub> -		R
376	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-		R	386	CH <sub>3</sub> -		R
377	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-		R	387	CH <sub>3</sub> -		R
378	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-		R	388	H		R
379	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-		R	389			R
380	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-		S	390			R
381	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-		R	391			R
382	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-		R	392			R
383	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-		R	393			S
384	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-		R	394			R

表 2 1



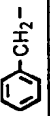



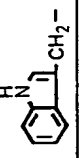

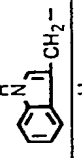

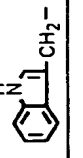


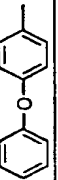
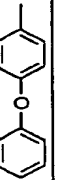
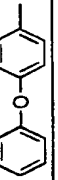
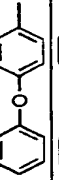

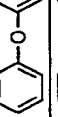

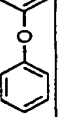
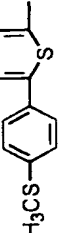
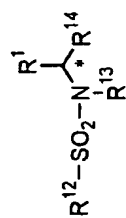
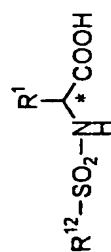
化合物 No.	R <sup>1</sup>	R <sup>12</sup>	R <sup>13</sup>	R <sup>14</sup>	*
395			Bn	CONHOH	R
396			Bn	CONHOH	S
397			Bn	CONHOH	R
398			Me	CONHOH	R
399			Bn	CONHOH	R
400	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-		Me	CONHOH	R
401	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-		Me	COOH	R
402	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-		Bn	CONHOH	R
403	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-		Bn	COOH	R
404	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> NH <sub>2</sub>	COOH	R
405			Me	CONHOH	R
406			Bn	CONHOH	R
407	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-		Me	COOH	R

表 2 2



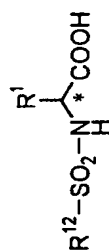
化合物 No.	R <sup>1</sup>	R <sup>12</sup>	R <sup>13</sup>	R <sup>14</sup>	*
408	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-		Bn	COOH	R
409			Me	COOH	R
410			Bn	COOH	R
411			Me	COOH	R
412			Bn	COOH	R
413			-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> NH <sub>2</sub>	COOH	R
414			Me	COOH	R
415			Bn	COOH	R
416			-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> NH <sub>2</sub>	COOH	R
417	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-		Me	COOH	R
418	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub> -		Me	COOH	R
419			Bn	COOH	R



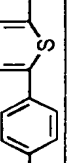
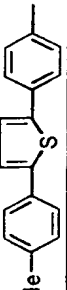
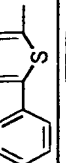
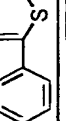
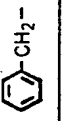
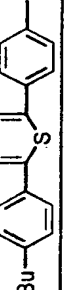
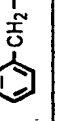
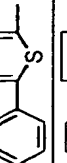
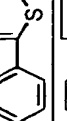
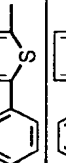
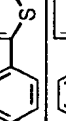
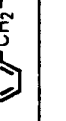
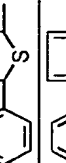
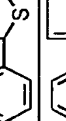
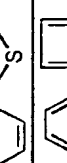
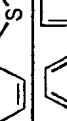
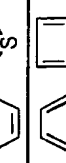
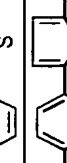
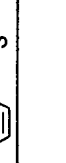
表 2 3



化合物 No.	R <sup>1</sup>	R <sup>12</sup>	*	融点 (°C)	I R (cm <sup>-1</sup> )
420			R	235-238	3410, 2205, 1729, 1340, 1160
421			R	208-209	3378, 2206, 1743, 1330, 1162
422			S	118-120	3404, 1726, 1608, 1333, 1153

表 2 4



化合物 No.	R <sup>1</sup>	R <sup>12</sup>	*	化合物 No.	R <sup>1</sup>	R <sup>12</sup>	*
423	MeSCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	(Me) <sub>2</sub> N- 	R	433	(Me) <sub>2</sub> CHCHCl <sub>2</sub> -	Me- 	R
424	MeSCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	Et(Me)N- 	R	434	(Me) <sub>2</sub> CH-	Me- 	R
425	(Me) <sub>2</sub> CH-	 N- 	S	435	 CH <sub>2</sub> -	<sup>n</sup> Bu- 	R
426	 CH <sub>2</sub> -	 N- 	R				
427	Me-	 N- 	R				
428	 CH <sub>2</sub> -	 N- 	R				
429	(Me) <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub> -	 N- 	R				
430	(Me) <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub> -	Et(Me)N- 	R				
431	H	Et(Me)N- 	R				
432	(Me) <sub>2</sub> CH-	Et(Me)N- 	S				

参考例および実施例中、以下の略号を使用する。

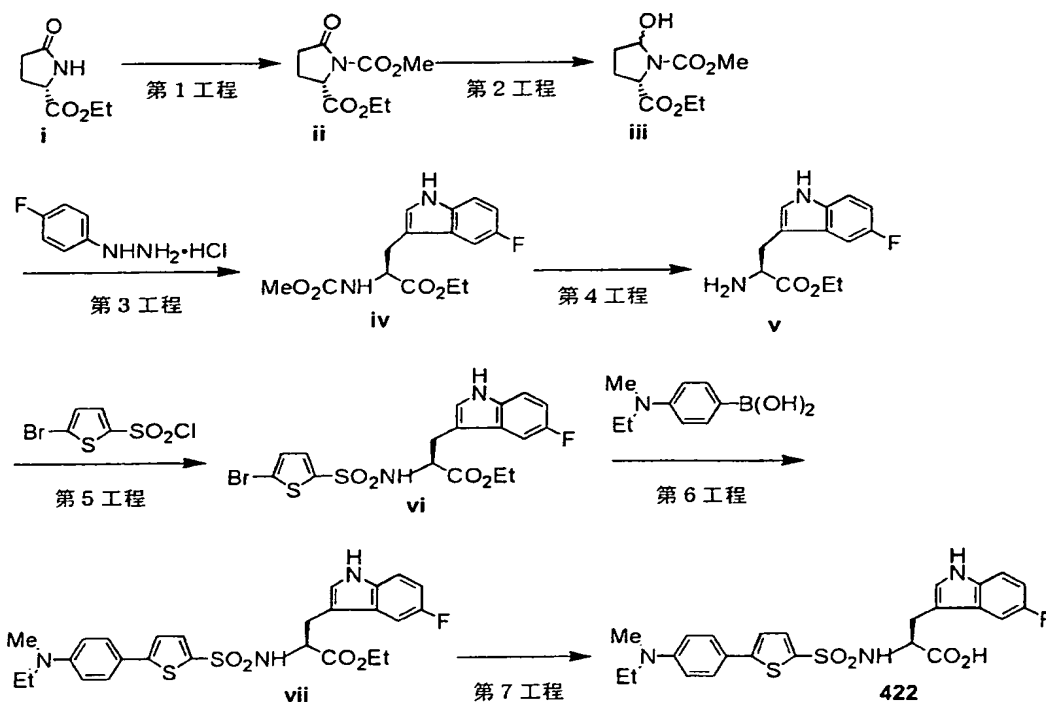
Me : メチル

Et : エチル

Sham : 偽手術群 (開胸手術のみ)

5 Vehi : Vehicle。アラビアゴム水溶液のみの投与群

参考例 1 (化合物 422 の合成)



(第 1 工程)

化合物 ( i ) (*S*)-Ethyl-2-pyrrolidine-5-carboxylate) は、Aldrich、Fluka、  
 10 関東化学などから入手可能であり、また Silverman, R. B.; Levy, M. A. J. Org.  
 Chem. 1980, 45, 815.に記載の方法により合成可能である。

化合物 ( i i ) の合成は、Li, H.; Sakamoto, T.; Kato, M.; Kikugawa, Y. Synth.  
 Commun. 1995, 25, 4045.に記載の方法)に準じて行った。すなわち、化合物 ( i )  
 (80.34 g) をテトラヒドロフラン (800 mL) に溶解し、-73℃でリチウムビスト  
 15 リメチルシリルアミド (600 mL, 1.0M THF 溶液) を 40 分かけて滴下した。-72℃

にて1時間攪拌した後にクロロ炭酸メチル (51.3 mL) を1時間かけて滴下し、  
同温にて2時間攪拌した。反応溶液を氷-2N塩酸 (400 mL) -水 (400 mL) に  
注ぎ、酢酸エチルにて抽出した (1 L、500 mL)。有機層を5%炭酸水素ナトリウ  
ム水溶液 (400 mL) および飽和食塩水 (400 mL) にて洗浄し、硫酸マグネシウ  
ムにて乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーに  
5 付し、酢酸エチル/*n*-ヘキサン = 1 / 1 にて溶出する部分を集め化合物 (i i)  
(黄色油状物、74.35 g) を得た。収率 68%。

IR  $\nu_{\max}$  (cm<sup>-1</sup>)(KBr): 1797, 1741.

<sup>1</sup>H-NMR ( $\delta$  ppm)(CDCl<sub>3</sub>) 1.30(t, J = 7.2 Hz, 3H), 2.09 (m, 1H), 2.30-2.73 (m, 3H),  
10 3.87 (s, 3H), 4.25 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.6 (dd, J = 2.7, 9.3 Hz, 1H).

$[\alpha]^{25}_{\text{D}} -29.6 \pm 1.4(0.513 \%, \text{DMSO})$ .

HR-FABMS  $m/z$  216.0875 [M + H]<sup>+</sup> (calcd for C<sub>9</sub>H<sub>14</sub>NO<sub>5</sub> 216.0872).

(第2工程)

化合物 (i i i) の合成は、Pedregal, C.; Ezquerra, J. Tetrahedron Lett. 1994,  
15 35, 2053.に記載の方法に準じて行った。すなわち、化合物 (i i) (71.0 g) を  
テトラヒドロフラン (700 mL) に溶解し、-74℃に冷却し、リチウムトリエチル  
ボロヒドリド (363 mL, 1.0M THF 溶液) を45分かけて滴下した。-74℃にて80  
分間攪拌した後に5%炭酸水素ナトリウム水溶液 (660 mL) を5分かけて加え、  
氷冷下にて20分間攪拌した。更に30%過酸化水素水溶液 (66 mL) を40分かけ  
20 て加え、氷冷下 (内温は15℃前後) にて1時間攪拌した。反応溶液を氷-水 (1 L)  
に注ぎ、酢酸エチルにて抽出した (1.5 L、500 mL)。有機層を飽和食塩水 (500  
mL) にて洗浄し、硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧濃縮し化合物 (i i i) (黄  
色油状物、58.77 g) を得た。収率 82%。

<sup>1</sup>H-NMR ( $\delta$  ppm)(CDCl<sub>3</sub>) 1.26 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.8-2.6 (m, 4H), 3.70 and 3.78  
25 (s, 3H), 4.1-4.5 (m, 3H), 5.5-5.7 (m, 1H).

HR-FABMS  $m/z$  240.0850 [M + Na]<sup>+</sup> (calcd for C<sub>9</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>5</sub>Na 240.0848).



## (第3工程)

化合物 (i v) の合成は、Irie, K.; Ishida, A.; Nakamura, T.; Oh-ishi, T. Chem. Pharm. Bull. 1984, 32, 2126. 記載の方法に準じて行った。すなわち、化合物 (i i i) の粗生成物 (31.15 g) をジオキサン (150 mL) に溶解し、4-フルオロフェニルヒドラジン塩酸塩 (23.32 g)、水 (150 mL)、1N 塩酸 (15 mL) を順次  
5 加え、100℃にて5時間攪拌した。室温まで冷却後、反応溶液を氷-水 (200 mL) に注ぎ、酢酸エチルにて抽出した (500 mL、300 mL)。有機層を5%炭酸水素ナトリウム水溶液 (200 mL) および飽和食塩水 (200 mL) にて洗浄し、硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル/トルエン = 1 / 1 にて溶出する部分を集め、ジエチル  
10 エーテル/n-ヘキサンより結晶化し化合物 (i v) (白色粒状晶、15.4 g) を得た。収率 35%。

融点 119-121 °C.

IR  $\nu$  max (cm<sup>-1</sup>)(KBr): 3361, 1730, 1711.

15 <sup>1</sup>H-NMR ( $\delta$  ppm)(CDCl<sub>3</sub>) 1.22 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 3.26 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 3.68 (s, 3H), 4.13 (m, 2H), 4.67 (m, 1H), 5.23 (m, 1H), 6.93 (dt, J = 2.4, 8.7 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.18 (dd, J = 2.7, 9.6 Hz, 1H), 7.26 (dd, J = 4.5, 8.7 Hz, 1H), 8.10 (br s, 1H).

元素分析 C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>4</sub> として

20 計算値: C, 58.44; H, 5.56; N, 9.09; F, 6.16.

実測値: C, 58.41; H, 5.51; N, 9.02; F, 6.09.

[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup> -7.2  $\pm$  0.9 (0.501%, DMSO).

HR-FABMS m/z 308.1169 M<sup>+</sup> (calcd for C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>4</sub> 308.1172).

## (第4工程)

25 化合物 (i v) (2.77 g) を塩化メチレン (30 mL) に溶解し、ヨウ化トリメチルシラン (1.92 mL) を加え、45 分間加熱還流した。氷冷後メタノール (3.0 mL)

をゆっくりと加え、氷冷下にて 30 分間攪拌し濃縮した。濃縮残渣に氷-5%炭酸水素ナトリウム水溶液-チオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルにて 2 回抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄し、硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧濃縮し化合物 (v) (茶色油状物、2.30 g) を得た。収率 100%。

5 IR  $\nu$  max ( $\text{cm}^{-1}$ )(film): 3367, 1730.

$^1\text{H}$ -NMR ( $\delta$  ppm)( $\text{CDCl}_3$ ) 1.25 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 3.02 (dd,  $J = 7.5, 14.4$  Hz, 1H), 3.21 (dd,  $J = 5.4, 14.4$  Hz, 1H), 3.78 (dd,  $J = 4.8, 7.2$  Hz, 1H), 4.16 (dq,  $J = 1.5, 7.2$  Hz, 2H), 6.94 (dt,  $J = 2.4, 9.0$  Hz, 1H), 7.12 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 7.24-7.29 (m, 2H), 8.09 (br s, 1H).

10  $[\alpha]^{25}_{\text{D}} +24.9 \pm 1.3$  (0.506%, DMSO).

HR-FABMS  $m/z$  251.1201  $[\text{M} + \text{H}]^+$  (calcd for  $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{FN}_2\text{O}_2$  251.1196).

(第 5 工程)

化合物 (v) の粗生成物 (751 mg) をテトラヒドロフラン (8 mL) に溶解し、 $N$ -メチルモルホリン (0.50 mL) および 5-ブロモチオフェン-2-スルホニルクロリド (706 mg) を加え、室温で 12 時間攪拌した。反応溶液を氷-2N 塩酸水溶液に注ぎ、酢酸エチルにて 2 回抽出した。有機層を 5% 炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル/ $n$ -ヘキサン = 1 / 1 にて溶出する部分を集め、化合物 (v i) (黄色粉末、790 mg) を得た。収率 55%。

20 IR  $\nu$  max ( $\text{cm}^{-1}$ )(KBr): 3415, 1734, 1344, 1155.

$^1\text{H}$ -NMR ( $\delta$  ppm)( $\text{CDCl}_3$ ) 1.14 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 3.23 (m, 2H), 4.02 (m, 2H), 4.27 (dt,  $J = 5.7, 8.7$  Hz, 1H), 5.27 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 6.92 (d,  $J = 3.9$  Hz, 1H), 6.93 (m, 1H), 7.08-7.14 (m, 2H), 7.21 (d,  $J = 3.9$  Hz, 1H), 7.26 (dd,  $J = 4.5, 8.7$  Hz, 1H), 8.10 (br s, 1H).

25 元素分析  $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{BrFN}_2\text{O}_4\text{S}_2$  として

計算値: C, 42.95; H, 3.39; N, 5.89; S, 13.49; Br, 16.81; F, 6.16.

実測値: C, 42.96; H, 3.52; N, 5.81; S, 13.25; Br, 16.47; F, 6.09.

$[\alpha]^{25}_{\text{D}} +1.5 \pm 0.8$  (0.519%, DMSO).

(第6工程)

- 化合物 (v i) (713 mg) を 1,2-ジメトキシエタン (6 mL) に溶解し、エタ  
 5 ノール (1.5 mL)、ボロン酸化合物 (322 mg) および 2M 炭酸ナトリウム水溶液  
 (3 mL) を加えた。反応容器内をアルゴン置換し、テトラキス(トリフェニルホ  
 スフィン) パラジウム (0) (174 mg) を加え、90℃で 45 分間攪拌した。室温に  
 なるまで放冷した後、氷-10% クエン酸水溶液に注ぎ、酢酸エチルにて 2 回抽出  
 10 する。有機層を 5% 炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、硫酸  
 マグネシウムにて乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグ  
 ラフィーに付し、酢酸エチル/n-ヘキサン = 1/1 にて溶出する部分を集め、ア  
 セトン/ジエチルエーテル/n-ヘキサンから結晶化し化合物 (v i i) (白色粒  
 状晶、680 mg) を得た。収率 86%。

融点 166-169 °C

- 15 IR  $\nu_{\text{max}}$  (cm<sup>-1</sup>)(KBr): 3406, 1728, 1348, 1159.  
<sup>1</sup>H-NMR (δ ppm)(CDCl<sub>3</sub>) 1.07 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.15 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 2.97 (s,  
 3H), 3.23 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 3.44 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.95 (m, 2H), 4.32 (dt, J =  
 5.7, 8.7 Hz, 1H), 5.24 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.89 (dt, J =  
 2.7, 8.7 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.11-7.15 (m, 2H), 7.20 (dd, J = 4.8, 8.7  
 20 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.41 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 8.05 (br s, 1H).

元素分析 C<sub>26</sub>H<sub>28</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub>·0.5 acetone として

計算値: C, 59.12; H, 5.59; N, 7.52; S, 11.48; F, 3.40.

実測値: C, 59.42; H, 5.59; N, 7.53; S, 11.38; F, 3.19.

$[\alpha]^{25}_{\text{D}} +9.6 \pm 1.0$  (0.502%, DMSO).

25 (第7工程)

化合物 (v i i) (650 mg) をジメチルスルホキシド (13 mL) に溶解し、1N

水酸化ナトリウム水溶液 (3.1 mL) を加え、室温にて 17 時間攪拌した。反応溶液を氷-10% クエン酸水溶液に注ぎ、酢酸エチルにて 2 回抽出した。有機層を飽和食塩水で 2 回洗浄し、硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をエタノール/水から結晶化し化合物 (422) (黄色粒状晶、520 mg) を得た。収率 84%。

融点 118-120 °C

IR  $\nu$  max (cm<sup>-1</sup>)(KBr): 3404, 1726, 1608, 1333, 1153.

<sup>1</sup>H-NMR ( $\delta$  ppm)(DMSO) 1.06 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 2.92 (s, 3H), 2.85-2.94 (m, 1H), 3.06 (dd, J = 6.0, 14.1 Hz, 1H), 3.44 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 3.95 (m, 1H), 6.73 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.83 (dt, J = 2.7, 9.0 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 2.7, 9.9 Hz, 1H), 7.19-7.24 (m, 2H), 7.24 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 8.37 (m, 1H), 10.92 (s, 1H), 12.71 (br s, 1H).

元素分析 C<sub>24</sub>H<sub>24</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub>·0.6H<sub>2</sub>O として

計算値: C, 56.26; H, 4.96; N, 8.20; S, 12.52; F, 3.71.

15 実測値: C, 56.25; H, 4.94; N, 8.27; S, 12.39; F, 3.48.

$[\alpha]^{25}_D -14.4 \pm 1.0$  (0.500%, DMSO).

#### 実施例

##### 実施例 1 冠動脈永久閉塞

Wistar系雄性ラット(12週齢)をペントバルビタール(30 mg/kg)麻酔下に人工呼吸を施し開胸した。左冠動脈前下行枝を 5-0 ナイロン糸により結紮した後、速やかに閉胸した。麻酔覚醒後、飼育ケージに戻し通常飼育を行う。冠動脈結紮 7 日後、第 1 誘導心電図を記録し、Q 波の下降が認められた (心筋梗塞を発症した) 個体のみを用いた。結紮後 8 日目より 21 日目まで被験化合物 (30 mg/kg/day p.o. suspended in 1.5% アラビアゴム) の投与を行った。翌日、以下の実施例 2 および実施例 3 の手法を用いて左心室内圧の測定および左心室圧-容量曲線(コンプライアンス)の記録を行った。

## 実施例 2 左心室内圧（心機能）の測定

ハロセン麻酔下で右頸動脈から右心室内へカテーテルを挿入し、圧トランスデューサーを介して左心室内圧（LVEDP）および収縮速度（ $dP/dt$ ）を記録した。結果を表 25 に示した。また、LVEDP および  $dP/dt$  について

5 は図 1 および図 2 にその結果を示した。

## 実施例 3 左心室圧－容量曲線の記録

ハロセン麻酔下で、右頸動脈より 5 MKCl（1 ml / rat）を投与し、心臓を拡張期で停止させ速やかに摘出した。右心室を切開除去した後、大動脈から左心室へ生理食塩水を満たしたカテーテルを挿入（6 mm）し、房室溝を結紮した。カテーテルよりヘパリン生理食塩水を灌流し、心室内の血液を完全に除去した。初期圧を  $-5$  mmHg にした後、LV 圧が 30 mmHg になるまで生理食塩水を 0.68 または 0.20 ml / min（ $0.34$  ml / min =  $20.4$  ml / h）の速度で注入し、同時に圧変化を記録した（Sonoki et al. J. J. P 74, 171（1991）参照）。得られた左心室容量および実施

10

15 例 2 で得られた左心室圧からコンプライアンス（心室拡張：リモデリング）を算出した。圧が 20 mmHg になった時の左心室圧を表 25 および図 3 に示した。

表 2 5

化合物 No.	LVEDP (mmHg)	+ dP/dt (mmHg/sec)	LV volume at 20mmHg (μl)
Sham	21	8320	180
Vehi	32	6087	339
210	21	6035	223
212	28	6498	268
220	29	5227	233
224	31	7741	279
284	31	7120	313
318	27	8069	321
423	30	6546	303

表 2 5 および図 1 から検体化合物の投与により、左心室内圧 (LVEDP) が、  
ビークル群と比較して低下していることがわかる。

表 2 5 および図 2 から検体化合物の投与により、Vehicle 群と比較して  
収縮速度 ( $dP/dt$ ) が改善されていることがわかる。

- 5 表 2 5 および図 3 から検体化合物の投与により、圧-容量曲線 (コンプライア  
ンス) が改善されていることがわかる。

#### 製剤例

##### 製剤例 1

以下の成分を含有する顆粒剤を製造する。

10	成分	式 (1) で表わされる化合物	10 mg
		乳糖	700 mg
		コーンスターチ	274 mg
		<u>HPC-L</u>	<u>16 mg</u>
			1000 mg

- 15 式 (1) で表わされる化合物と乳糖を 60 メッシュのふるいに通す。コーン  
スターチを 120 メッシュのふるいに通す。これらを V 型混合機にて混合する。混  
合末に HPC-L (低粘度ヒドロキシプロピルセルロース) 水溶液を添加し、練  
合、造粒 (押し出し造粒 孔径 0.5 - 1 mm) したのち、乾燥する。得られた  
乾燥顆粒を振動ふるい (12 / 60 メッシュ) で篩過し顆粒剤を得る。

##### 20 製剤例 2

以下の成分を含有するカプセル充填用散剤を製造する。

	成分	式 (1) で表わされる化合物	10 mg
		乳糖	79 mg
		コーンスターチ	10 mg
25		<u>ステアリン酸マグネシウム</u>	<u>1 mg</u>
			100 mg

式 (I) で表わされる化合物、乳糖を 60 メッシュのふるいに通す。コーンスターチは 120 メッシュのふるいに通す。これらとステアリン酸マグネシウムを V 型混合機にて混合する。10 倍散 100 mg を 5 号硬ゼラチンカプセルに充填する。

### 5 製剤例 3

以下の成分を含有するカプセル充填用顆粒剤を製造する。

10	成分	式 (I) で表わされる化合物	15 mg
		乳糖	90 mg
		コーンスターチ	42 mg
		<u>H P C - L</u>	<u>3 mg</u>
			150 mg

式 (I) で表わされる化合物、乳糖を 60 メッシュのふるいに通す。コーンスターチを 120 メッシュのふるいに通す。これらを混合し、混合末に H P C - L 溶液を添加して練合、造粒、乾燥する。得られた乾燥顆粒を整粒後、その 150

### 15 製剤例 4

以下の成分を含有する錠剤を製造する。

20	成分	式 (I) で表わされる化合物	10 mg
		乳糖	90 mg
		微結晶セルロース	30 mg
		CMC - N a	15 mg
		<u>ステアリン酸マグネシウム</u>	<u>5 mg</u>
			150 mg

式 (I) で表わされる化合物、乳糖、微結晶セルロース、CMC - N a (カルボキシメチルセルロース ナトリウム塩) を 60 メッシュのふるいに通し、混合

25 する。混合末にステアリン酸マグネシウム混合し、製錠用混合末を得る。本混合



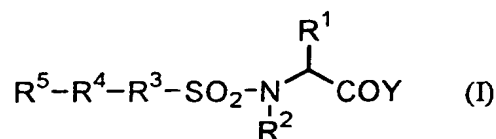
末を直打し、150mgの錠剤を得る。

#### 産業上の利用可能性

- 本発明に係るスルホンアミド誘導体は、ラット心不全モデルにおいて心機能の
- 5 改善作用を有する。従ってうつ血性心不全、特に虚血性心疾患（例えば、心筋梗塞、狭心症等）によるうつ血性心不全の治療または予防剤として有効である。

## 請求の範囲

## 1. 一般式 (I) :



- 5 [式中、 $\text{R}^1$ は水素原子、置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいヘテロアリールまたは置換されていてもよいヘテロアリールアルキル；

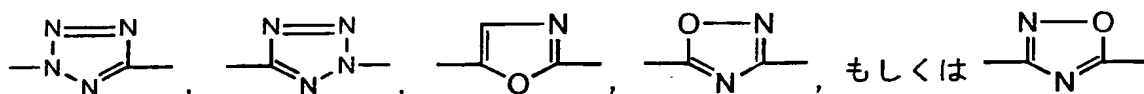
$\text{R}^2$ は水素原子、置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいヘテロアリール

- 10 ルまたは置換されていてもよいヘテロアリールアルキル；

$\text{R}^3$ は単結合、置換されていてもよいアリーレンまたは置換されていてもよいヘテロアリーレン；

$\text{R}^4$ は単結合、 $-(\text{CH}_2)_m-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}-$ 、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{CO}-\text{NH}-$ 、 $-\text{N}=\text{N}-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^A)-$ 、 $-\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}-$ 、 $-\text{NH}-\text{C}$

- 15  $\text{O}-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}-$ 、 $-\text{SO}_2-\text{NH}-\text{N}=\text{CH}-$ 、または式：



で表わされる基；

$\text{R}^5$ は置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよい $\text{C}_3\sim\text{C}_8$ シクロアルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリ

- 20 ル、または置換されていてもよい非芳香性複素環式基；

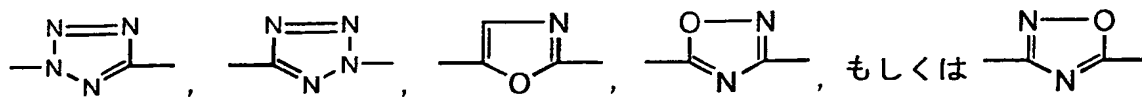
$\text{R}^A$ は水素原子または低級アルキル；

$\text{Y}$ は $\text{NHOH}$ または $\text{OH}$ ；

$m$ は1または2]で示される化合物、その光学活性体、そのプロドラッグ、もし

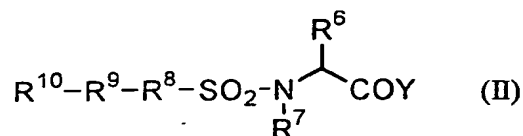
くはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物を含有するうつ血性心不全治療または予防剤。

2.  $R^4$ が単結合、 $-C \equiv C-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、または式：



- 5 で表わされる基（ただし、 $R^3$ が置換されていてもよいフェニレン、 $R^5$ が置換されていてもよいフェニルである場合、 $R^4$ は単結合ではない）である請求項1記載の化合物、その光学活性体、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物を含有するうつ血性心不全治療または予防剤。

3. 一般式 (II) :



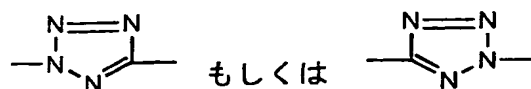
10

（式中、 $R^6$ は置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいアラルキル、または置換されていてもよいヘテロアリールアルキル；

$R^7$ は水素原子、低級アルキル、またはアラルキル；

- 15  $R^8$ は置換されていてもよいアリーレンまたは置換されていてもよいヘテロアリーレン；

$R^9$ は単結合、 $-C \equiv C-$ 、または式：



で表わされる基；

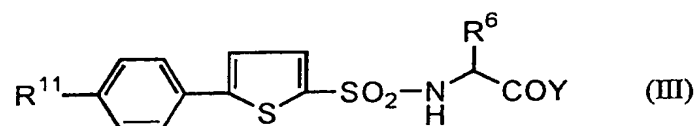
- 20  $R^{10}$ は置換されていてもよいアリールまたは置換されていてもよいヘテロアリール；

YはNHOHまたはOH；

ただし、 $R^8$ が置換されていてもよいフェニレン、 $R^{10}$ が置換されていてもよいフェニルである場合、 $R^9$ は単結合ではない)で示される化合物、その光学活性体、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物を含有するうっ血性心不全治療または予防剤。

- 5 4.  $R^3$ および $R^8$ が2, 5-チオフエンジイルである請求項1～3のいずれかに記載の化合物、その光学活性体、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物を含有するうっ血性心不全治療または予防剤。

5. 一般式 (III) :

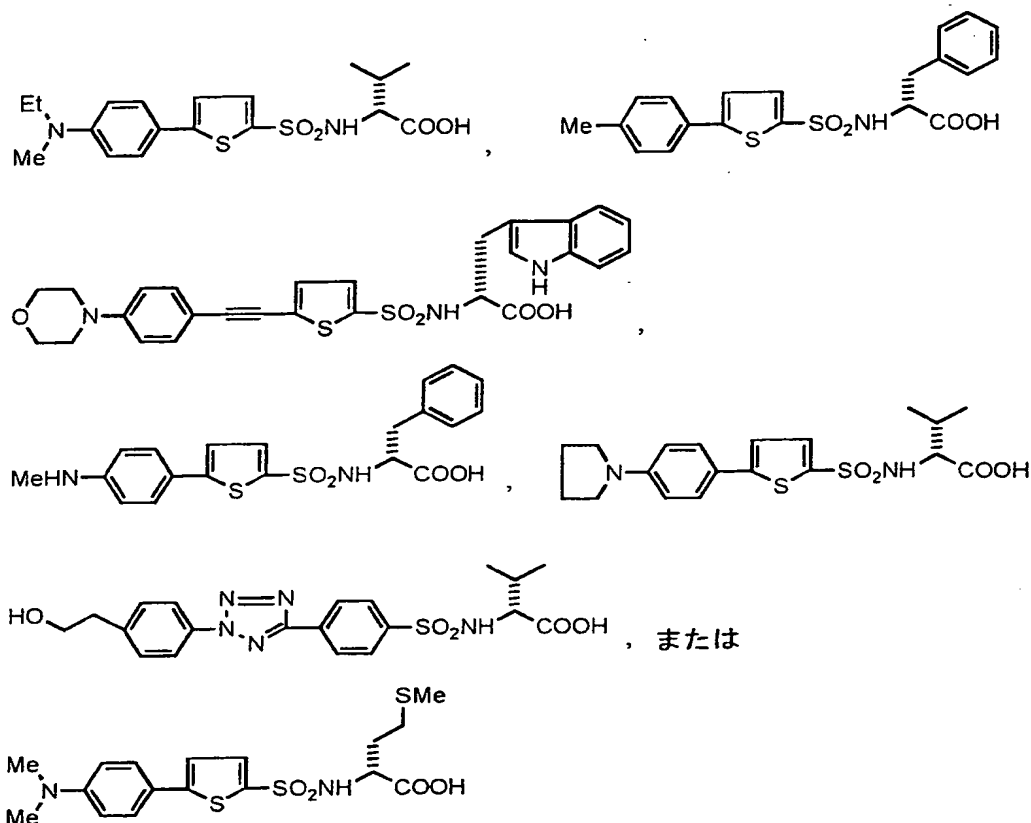


- 10 [式中、 $R^6$ およびYは前記と同意義；

$R^{11}$ は水素原子、ヒドロキシ、置換されていてもよい低級アルキルオキシ、メルカプト、低級アルキルチオ、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、ハロゲン、カルボキシ、低級アルキルオキシカルボニル、ニトロ、シアノ、低級ハロアルキル、アリアルオキシ、置換されていてもよいアミノ、グアニジノ、置換されていてもよい低級

- 15 アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、アシル、アシルオキシ、 $-CONR^BR^C$ 、 $-N(R^D)COR^E$  (式中、 $R^B$ 、 $R^C$ 、および $R^D$ は同一または異なって水素原子、低級アルキルまたはアラルキル； $R^E$ は低級アルキル、アリアルまたはアラルキル)、置換されていてもよい非芳香性複素環基、または置換されていてもよいヘテロアリアル]
- 20 ラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物を含有するうっ血性心不全治療または予防剤。

6. 式：



で示される化合物、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物を含有するうっ血性心不全治療または予防剤。

7. うっ血性心不全が虚血性心疾患による請求項 1～6 のいずれかに記載の治療

5 または予防剤。

8. うっ血性心不全が心筋梗塞による請求項 1～6 のいずれかに記載の治療または予防剤。

9. うっ血性心不全を治療または予防するための医薬を製造するための請求項 1～6 のいずれかに記載の化合物の使用。

10 10. 請求項 1～6 のいずれかに記載の化合物の治療上効果を示す量を人を含む哺乳動物に投与することからなる、心不全による影響を緩和するための哺乳動物を治療する方法。

図 1

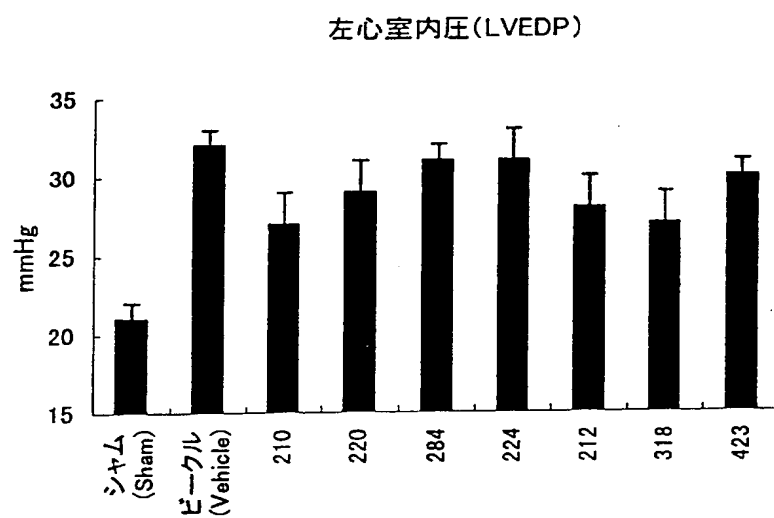


図 2

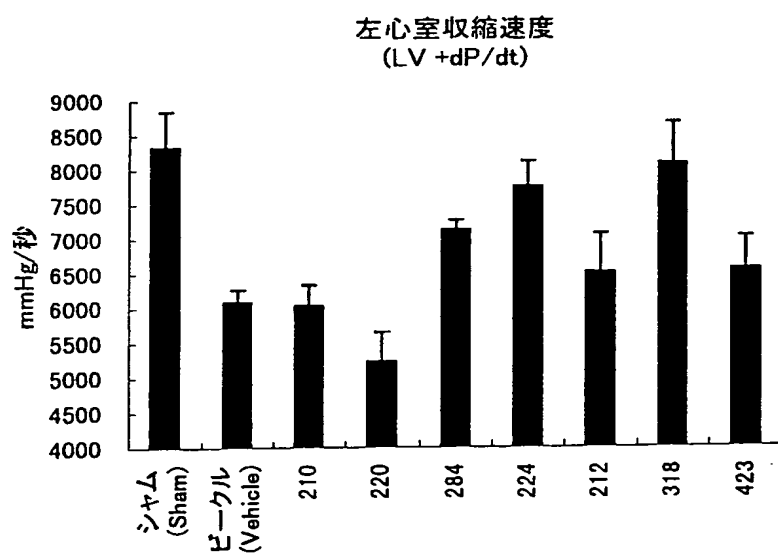
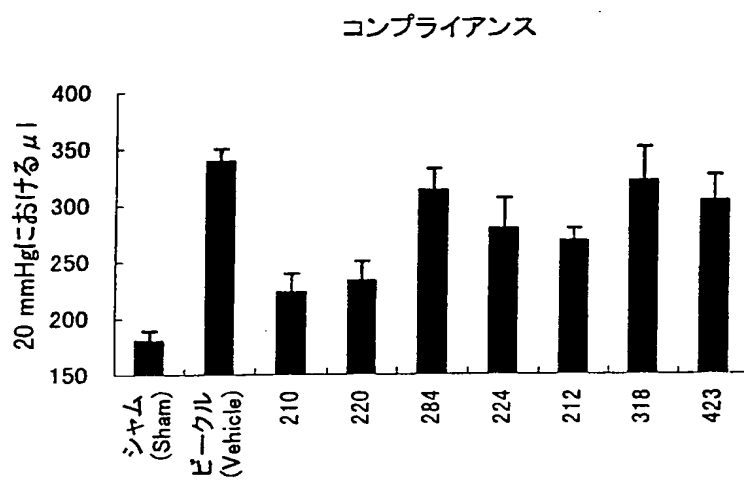


図 3



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/04859

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.<sup>6</sup> A61K31/16, A61K31/165, A61K31/195, A61K31/17, A61K31/42, A61K31/41, A61K31/34, A61K31/425, A61K31/405, A61K31/38, A61K31/535, A61K31/44

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.<sup>6</sup> A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO, 98/25597, A2 (Warnae-Lambert Company), 18 June, 1998 (18.06.98), Abstract; Claims, page 1, lines 18-24; page 131, line 7 to page 134, line 13 & AU, 9855906, A1 & ZA, 9711004, A & US, 5948780, A & NO, 9902769, A	1-9
Y	WO, 97/27174, A1 (Shionogi & Co., Ltd.), 31 July, 1997 (31.07.97), Abstract; Claims (especially, Claims 17, 18), pages 60-62, 66-70, (Examples No. 119-156), pages 71-73, 74-75, (Examples No. 160-175), pages 87-93, (Examples No. 210-251), pages 95-96, (Examples No. 256-263), & CA, 2242416, A & AU, 9713195, A1 & CN, 1214041, A & EP, 950656, A1 & NO, 983376, A	1-9

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"I" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention  
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone  
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art  
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
10 December, 1999 (10.12.99)

Date of mailing of the international search report  
21 December, 1999 (21.12.99)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/04859

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	WO, 98/16503, A2 (American Cyanamid Company), 23 April, 1998 (23.04.98), Abstract; Claims, & AU, 9851458, A1 & EP, 93841, A	1-3, 7-9 4-6
X Y	WO, 98/09957, A1 (Warnae-Lambert Company), 12 March, 1998 (12.03.98), Abstract; Claims, & AU, 9741770, A1 & EP, 929542, A1	1-3, 7-9 4-6
X Y	WO, 98/09934, A1 (Warnae-Lambert Company), 12 March, 1998 (12.03.98), Abstract; Claims, & CA, 2256716, A & AU, 9741595, A1 & EP, 931045, A1	1-3, 7-9 4-6
X Y	WO, 97/19068, A1 (Warnae-Lambert Company), 29 May, 1997 (29.05.97), Abstract; Claims, & CA, 2333560, A & AU, 9674641, A1 & EP, 874836, A1 & BR, 9611487, A & US, 5977141, A & NO, 9802223, A	1-3, 7-9 4-6
PY	WO, 99/04780, A1 (Shionogi & Co., Ltd.), 04 February, 1999 (04.02.99), Abstract; Claims (Especially, Claims 7-10, 15, 16, 36, (compounds No.16, 21, 27, 47, 86)), & AU, 9882439, A1	1-9
EY	JP, 11-246527, A2 (Shionogi & Co., Ltd.), 14 September, 1999 (14.09.99), Abstract; Claims (Especially, Claims 7, 8), page 10, (compound No.77), (Family: none)	1-9

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/04859

## Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 10  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
The subject matter of claim 10 relates to a method for treatment of the human body by therapy (PCT Rule 39.1(iv)).
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

<b>A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))</b> Int. Cl <sup>6</sup> A61K31/16, A61K31/165, A61K31/195, A61K31/17, A61K31/42, A61K31/41, A61K31/34, A61K31/425, A61K31/405, A61K31/38, A61K31/535, A61K31/44				
<b>B. 調査を行った分野</b> 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl <sup>6</sup> A61K				
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの				
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語) CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)				
<b>C. 関連すると認められる文献</b>				
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号		
X	WO, 98/25597, A2 (Warnae-Lambert Company) 18. 6月. 1998 (18. 06. 98), 要約, クレーム, 第1頁第18-24行, 第131頁第7行-第134頁第13行, & AU, 9855906, A1 & ZA, 9711004, A & US, 5948780, A & NO, 9902769, A	1-9		
Y	WO, 97/27174, A1 (塩野義製薬株式会社) 31. 7月. 1997 (31. 07. 97), 要約, クレーム (特 にクレーム17, 18), 第60-62頁, 第66-70頁 (実施 例No. 119-156), 第71-73頁, 第74-75頁 (実	1-9		
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。				
<table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%; vertical-align: top; border: none;">           * 引用文献のカテゴリー            「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの            「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの            「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)            「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献            「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願         </td> <td style="width: 50%; vertical-align: top; border: none;">           の日の後に公表された文献            「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの            「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの            「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの            「&amp;」 同一パテントファミリー文献         </td> </tr> </table>			* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願	の日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願	の日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献			
国際調査を完了した日 <div style="text-align: right; font-size: 1.2em;">10. 12. 99</div>		国際調査報告の発送日 <div style="text-align: right; font-size: 1.5em; font-weight: bold;">21.12.99</div>		
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号 100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号		特許庁審査官 (権限のある職員) 井上 典之 <div style="text-align: right; font-size: 1.2em;">4C 9360</div> <div style="text-align: right; font-size: 1.2em;">電話番号 03-3581-1101 内線 3450</div>		

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
	施例No. 160-175), 第87-93頁 (実施例No. 210-251), 第95-96頁 (実施例No. 256-263), & CA, 2242416, A & AU, 9713195, A1 & CN, 1214041, A & EP, 950656, A1 & NO, 983376, A	
X Y	WO, 98/16503, A2 (American Cyanamid Company) 23. 4月. 1998 (23. 04. 98), 要約, クレーム, & AU, 9851458, A1 & EP, 93841, A	1-3, 7-9 4-6
X Y	WO, 98/09957, A1 (Warnae-Lambert Company) 12. 3月. 1998 (12. 03. 98), 要約, クレーム, & AU, 9741770, A1 & EP, 929542, A1	1-3, 7-9 4-6
X Y	WO, 98/09934, A1 (Warnae-Lambert Company) 12. 3月. 1998 (12. 03. 98), 要約, クレーム, & CA, 2256716, A & AU, 9741595, A1 & EP, 931045, A1	1-3, 7-9 4-6
X Y	WO, 97/19068, A1 (Warnae-Lambert Company) 29. 5月. 1997 (29. 05. 97), 要約, クレーム, & CA, 2333560, A & AU, 9674641, A1 & EP, 874836, A1 & BR, 9611487, A & US, 5977141, A & NO, 9802223, A	1-3, 7-9 4-6
PY	WO, 99/04780, A1 (塩野義製薬株式会社) 4. 2月. 1999 (04. 02. 99), 要約, クレーム (特に クレーム7-10, 15, 16, 36 (化合物No. 16, 21, 27, 47, 86)), & AU, 9882439, A1	1-9
EY	JP, 11-246527, A2 (塩野義製薬株式会社) 14. 9月. 1999 (14. 09. 99), 要約, クレーム (特 にクレーム7, 8), 第10頁 (化合物No. 77), (ファミリーなし)	1-9

## 第Ⅰ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT 17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 10 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、  
請求の範囲10に記載の方法は、「治療による人体の処置方法」に該当する (PCT 規則39.1(iv))。
2. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

## 第Ⅱ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。  
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。